

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucrative use.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all the authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE D'ALGER 1

FACULTE DE MEDECINE D'ALGER



**1^{ere} ANNEE MEDECINE ET MEDECINE
DENTAIRE**

Les Glucides

Auteurs :

- ✓ **Dr LAMRI M. A.**
- ✓ **Dr RAAF N.**
- ✓ **Dr GAGI N.**
- ✓ **Dr ALI S.**
- ✓ **Pr AIT ABDELKADER Bélaïd**
- ✓ **Pr CHIKOUCHE Ammar**
- ✓ **Pr GRIENE Lakhdar**

30 OCTOBRE 2016

[NOM DE LA SOCIETE]

[Adresse de la société]

Les Glucides

Plan :

- I. Introduction et définitions
- II. Structure des Glucides
 - Les Oses
 - ✓ Nomenclature de base
 - ✓ Isomérisation et centre de chiralité.
 - ✓ Nomenclature absolue
 - ✓ Représentation en projection de Fisher
 - ✓ Nomenclature D et L et filiation des oses
 - Aldoses
 - Cétoses
 - ✓ Propriétés physico-chimiques des oses
 - ✓ Structure cyclique des oses
 - ✓ Oses d'intérêt biologique
 - Les Osides
 - ✓ Les Oligosides
 - ✓ Les polysides homogènes
 - ✓ Les polysides hétérogènes
 - ✓ Les hétérosides
- III. Métabolisme des Glucides
 - La Glycolyse
 - Devenir du NADH, H⁺ et l'acide pyruvique formés au cours de la glycolyse
 - Voie des pentoses-phosphates
 - Métabolisme du Glycogène
 - Néoglucogénèse
 - Métabolisme des autres hexoses :- Fructose –Galactose Mannose

I. Introduction et définitions

Les glucides font partie, avec les protéines et les lipides, des constituants essentiels des êtres vivants et de leur nutrition, car ils sont un des principaux intermédiaires biologiques de stockage et de consommation d'énergie. Chez les organismes autotrophes, comme les plantes, les sucres sont convertis en amidon pour le stockage. Chez les organismes hétérotrophes, comme les animaux, ils sont utilisés comme source d'énergie dans les réactions métaboliques.

La connaissance de la structure et des propriétés des glucides est particulièrement essentielle à la compréhension de leur rôle ainsi à mieux comprendre, diagnostiquer et traiter les maladies telles que le diabète la galactosémie, les intolérances au fructose etc...

Définition :

Les glucides sont des molécules organiques (C, H, O), caractérisées par la présence de chaînons carbonés porteurs de groupements hydroxyles, et de fonctions aldéhydiques, cétoniques, acides ou aminés.

Répartition dans la nature :

Les glucides sont des composés naturels largement rependus chez tous les êtres vivants :

1-Principale source énergétique chez l'homme et la plupart des animaux ;

- Immédiate sous forme de glucose
- Ou de réserve énergétique sous forme de polymères (glycogène, amidon).

2-Constituants de molécules fondamentales :

- Acides nucléiques
- Coenzymes
- Vitamines

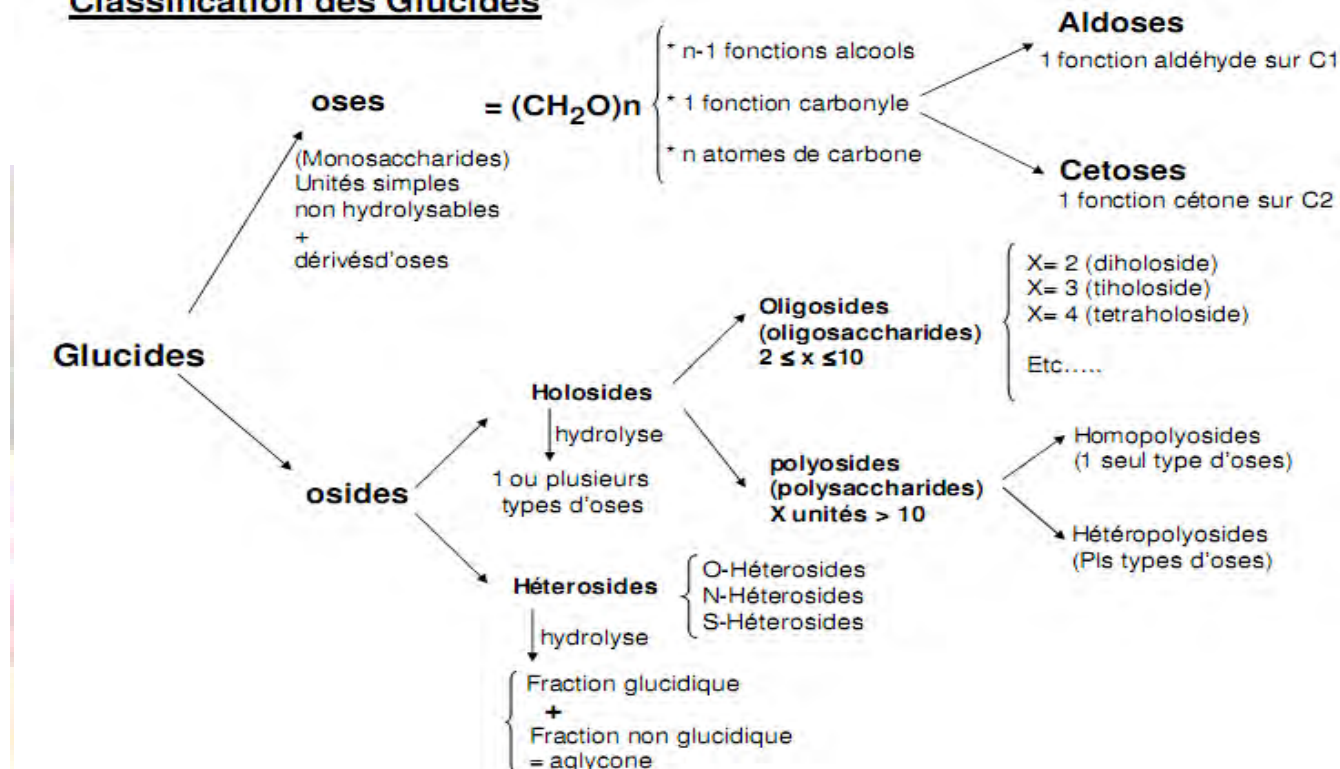
3-Ils interviennent comme élément de structure :

- Élément de soutien (cellulose) chez les végétaux.
- Chitine des invertébrés
- Représente une partie importante de la membrane externe des bactéries, ou ils sont conjugués à des lipides ; ce sont les lipopolysaccharides.

4-Impliqués dans les signaux de reconnaissance inter cellulaire, dans les mécanismes de différenciation, dans l'expression et dans la réception des déterminants antigéniques.

CLASSIFICATION DES GLUCIDES

Classification des Glucides



a) LES OSES

Un ose est un composé de formule brute $(CH_2O)_n$ qui possède:

- ✓ (n -1) fonctions alcooliques,
- ✓ une fonction carbonyle.
- ✓ Il est non hydrolysable et porte la plupart du temps, de 3 à 7 atomes de carbone.

On classe les oses selon deux critères :

le nombre de leurs atomes de carbone	la nature de la fonction carbonyle
Les trioses (3), tétroses (4), pentoses (5), hexoses (6), et heptoses (7) sont les plus importants;	Fonction aldéhydrique → aldose Fonction cétonique → cétose.

Les deux classifications peuvent être combinées:

- * aldotérose (aldose à 4 carbones)
- * cétopentose (cétose à 5 carbones)

Les plus petits composés répondants à la définition des oses sont des trioses :il s'agit du Glycéraldéhydes (aldotriose) et la Dihydroxyacétone (cétotriose)

Les oses possèdent de nombreux dérivés : les acides aldoniques, les osamines etc.

b) LES OSIDES

Ce sont des combinaisons résultant de l'association de plusieurs molécules d'oses, avec éventuellement des substances non glucidiques

Les Holosides résultent exclusivement de la combinaison de plusieurs molécules d'oses par des liaisons glycosidiques. Ils comprennent:

- les Oligosides: 2 à 10 molécules d'oses
- les Polyosides: plus de 10 molécules d'oses

Les Hétérosides résultent de la combinaison d'une ou de plusieurs molécules d'oses avec une fraction non glucidique appelée **aglycone**.

On distingue les holosides et les hétérosides :

❖ Les holosides :

Résultent exclusivement de la combinaison de plusieurs molécules d'oses par des liaisons glycosidiques.

Ils comprennent :

- Les oligosides : 2 à 10 molécules d'oses
- Les polyosides : plus de 10molécules d'oses

❖ Les hétérosides :

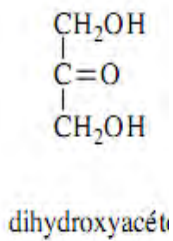
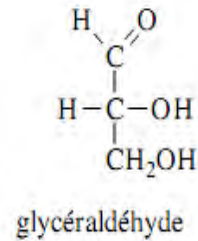
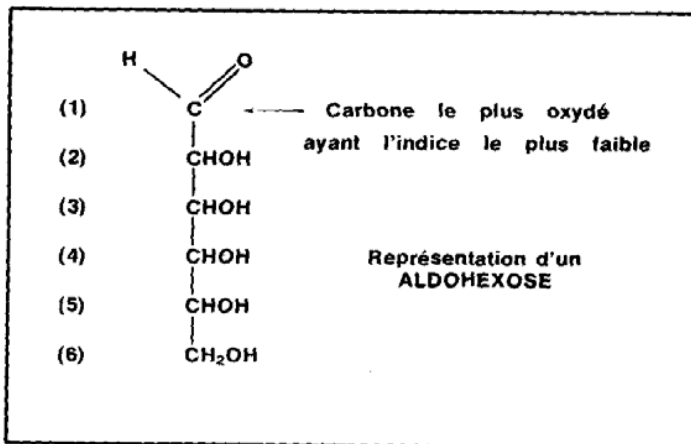
Des chaînes glucidiques peuvent être fixées par voie chimique ou enzymatique sur des lipides ou des protéines ; ces dérivés sont regroupés sous le terme de glycoconjugués, et la partie non glucidique est nommée aglycone.

Exemple des acides nucléiques ; qui sont des N-hétérosides.

- Les **O-hétérosides** où une fonction alcool (-OH) de l'aglycone participe à la liaison osidique;

- Les **N-hétérosides** où une fonction amine (-N=) de l'aglycone participe à la liaison osidique ; tel que les acides nucléiques.

- Les **S-hétérosides** où une fonction thiol (-SH) de l'aglycone participe à la liaison osidique.



STRUCTURE LINEAIRE DES OSES

I. NOMENCLATURE DES OSES

Les oses les plus simples ont trois atomes de carbone : Glycéraldéhyde, Dihydroxyacétone

Les atomes de carbone d'un ose sont numérotés à partir du carbone le plus oxydé. La formule linéaire des oses est représentée de telle manière que la numérotation soit croissante de droite à gauche ou, plus généralement, de haut en bas.

II. NOTION D'ISOMERIE ET POUVOIR ROTATOIRE

Définitions :

Isomères : des composés qui ont la même formule brute, mais des formules développées différentes

Objet chiral : tout objet qui ne peut pas être superposé à son image dans un miroir est un objet chiral. Cette définition s'applique aux molécules.

1. Isomérisme plane

- a) *Isomérisme de constitution* Isomères de constitution ont :
- La même formule brute
 - Mais des propriétés physiques et chimiques différentes.

Ex : le D-Glucose(aldohexose) et le D-fructose (cétohexose) ont la même formule $C_6H_{12}O_6$ mais pas la même formule développée.

b) *Isomérisme de position* : isomères de position ont :

- La même formule brute
- Mais un groupe caractéristique (par exemple: un groupe fonctionnel) ou une insaturation occupe une position différente sur le même squelette carboné.
- Leurs propriétés chimiques sont très voisines mais des propriétés physiques très différentes.

Ex: le D-Glucose et le D-Galactose ont la même formule brute $C_6H_{12}O_6$ et leurs formules développées sont très proches, la seule différence porte sur la position du groupement hydroxyle [OH] en C4.

2. Isomérisme optique = stéréoisomérisme

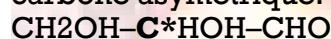
a) *L'asymétrie moléculaire*

L'asymétrie moléculaire est liée à l'existence d'un ou plusieurs carbones asymétriques C^* .

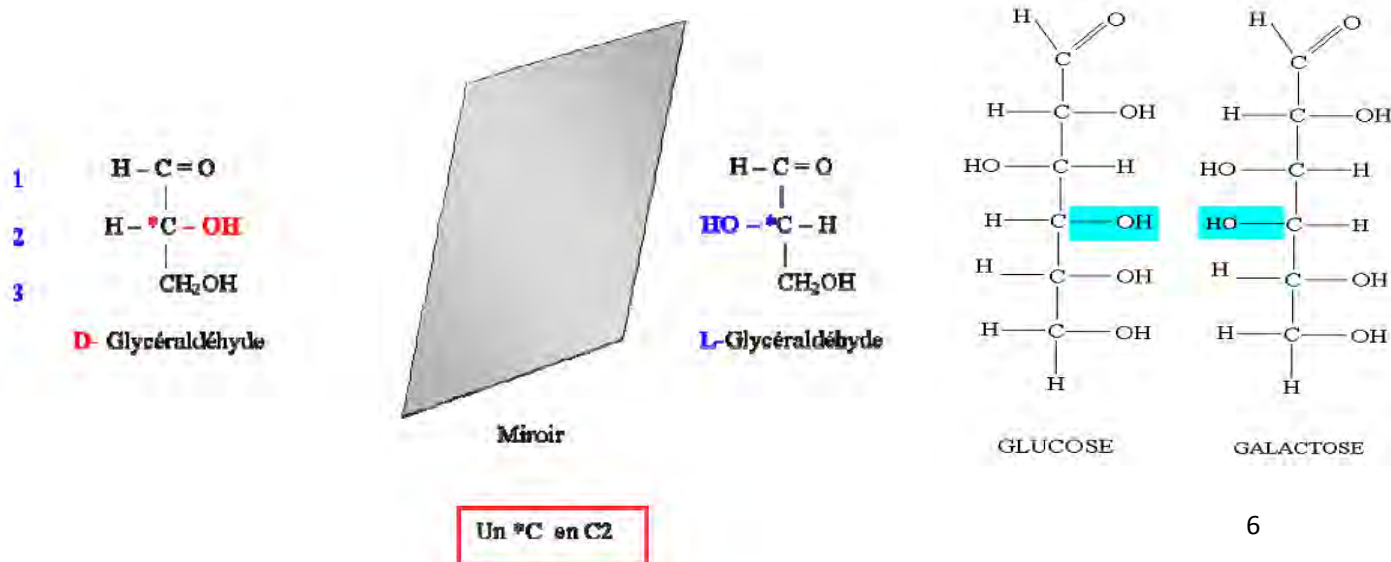
2 **stéréoisomères** ont :

- Même formule brute
- Mais des formules développées différentes entre elles par l'orientation dans l'espace de leurs atomes ou groupes d'atomes.

Ex1: L'aldose le plus simple, le glycéraldéhyde est un triose qui renferme 1 carbone asymétrique:



Avec 1 seul C^* il lui correspond donc **2 isomères optiques** (ou antipodes optiques= inverses optiques = énantiomères)



CEs 2 **ENANTIOMERES** SONT L'IMAGE L'UN DE L'AUTRE DANS UN MIROIR MAIS ILS NE SONT PAS SUPERPOSABLES.

Ces 2 molécules sont **chirales** : elles sont l'image l'une de l'autre dans un miroir mais ne sont pas superposables. On les appelle donc des **énantiomères**.

Les propriétés chimiques et physiques des énantiomères sont en général identiques à

l'exception d'une propriété physique : le pouvoir rotatoire.

*Lorsqu'une molécule a plusieurs centres de chiralité, on parle de **diastéréoisomérisation**.*

De façon générale pour n carbones asymétriques, nous aurons 2^n stéréoisomères et $2^{(n-1)}$

couples d'énantiomères.

3. Le Pouvoir Rotatoire

Les molécules comportant des C* asymétriques ne possèdent ni axe, ni centre de symétrie, ce qui procure à la substance une activité optique: elles ont un *pouvoir rotatoire*, c'est-à-dire *qu'elles font tourner le plan de la lumière polarisée plane*.

Ces isomères optiques ont :

- Les mêmes propriétés chimiques et physiques
- sauf leurs pouvoirs rotatoires spécifiques qui sont égaux en valeur absolue mais de signes contraires.

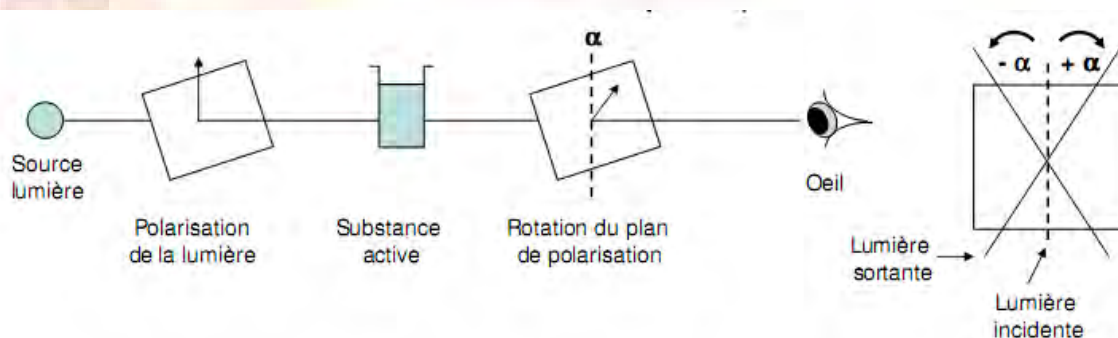


Schéma d'un polarimètre.

Lorsque l'observateur (Obs.) fait face au rayon lumineux émergent:

- si la substance dévie le plan de polarisation vers la droite, elle est dite **dextrogyre**, et le pouvoir rotatoire est affecté du signe (+);

— si la substance dévie le plan de polarisation vers la gauche, elle est dite **lévogyre**, et le pouvoir rotatoire est affecté du signe (-).

Le pouvoir rotatoire est exprimé par la relation:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

t : température, λ : longueur d'onde

α : rotation observée, l : longueur de la cellule en dm

c : concentration de la solution en g/ml

L'un des énantiomères du glycéraldéhyde à la concentration de 1g/ml dévie vers la droite le plan de polarisation d'un faisceau monochromatique ($\lambda = 570\text{nm}$) de 14° pour un chemin

optique de 10 dm à une température de 20°C . Cet énantiomère est une substance dextrogyre, il est noté (+). L'autre énantiomère est dit lévogyre (-). Ces deux énantiomères sont aussi appelés isomères optiques.

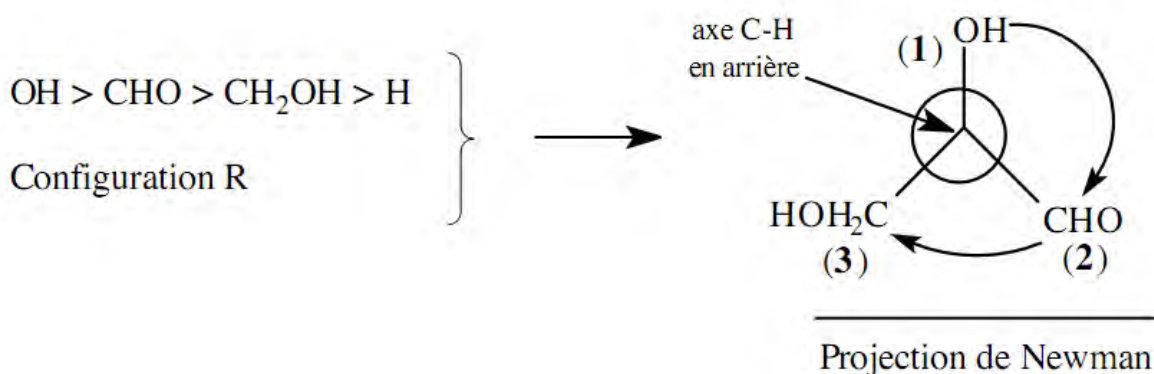
Un mélange équimolaire de deux énantiomères est optiquement inactif : il est noté **racémique**.

III. REPRÉSENTATION STÉRÉOCHIMIQUE DES OSES

A. Nomenclature absolue

Pour les oses à un seul atome C^* asymétrique, on utilise la **projection de Newman**.

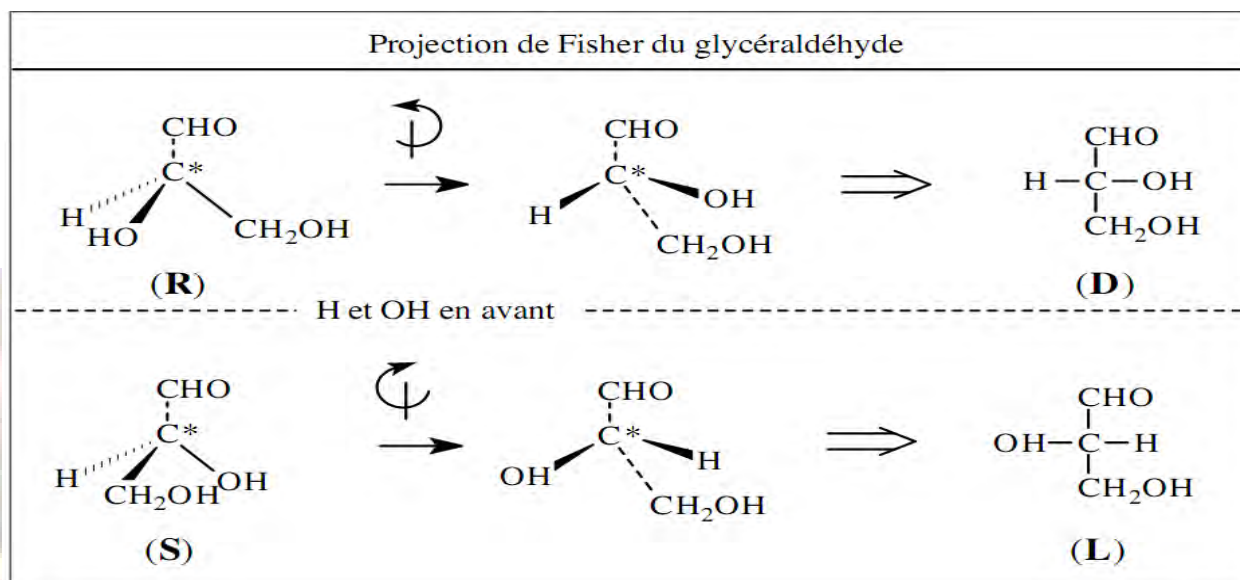
Dans le cas du glycéraldéhyde, le classement donne l'ordre suivant et en conséquence la **projection de Newman** qui se présente sous la forme suivante est la **configuration R** :



Il n'y a aucune corrélation entre les configurations R ou S et la nature du pouvoir rotatoire, dextrogyre (+) ou lévogyre (-).

B. Représentation en projection de Fisher

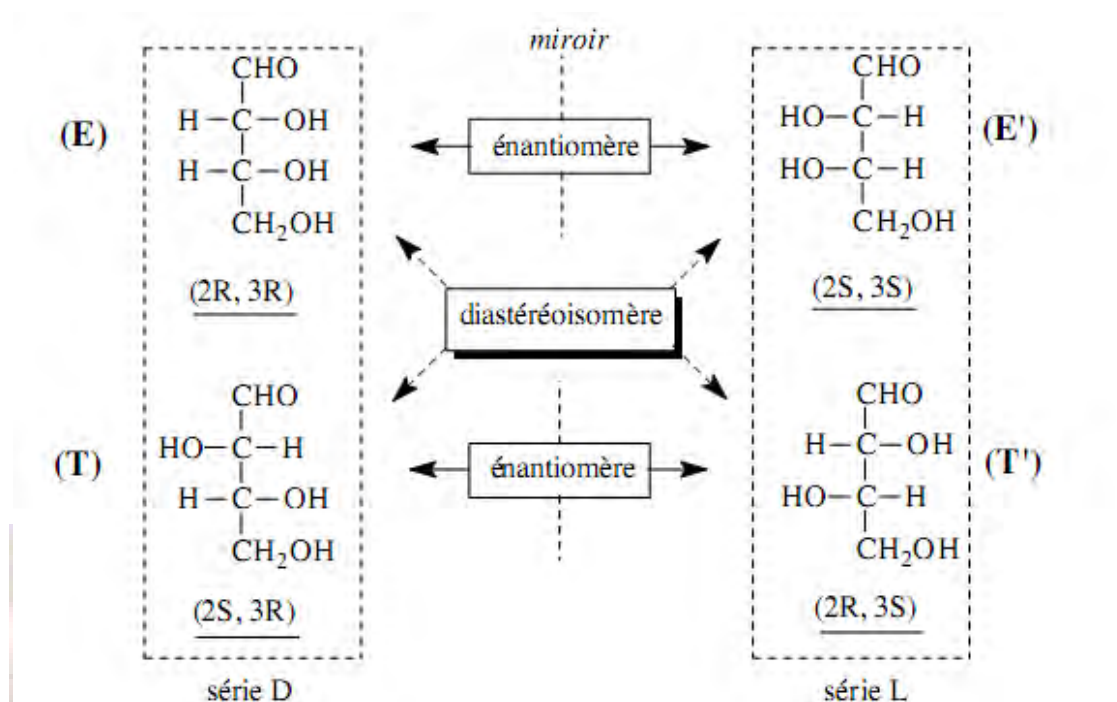
Pour les oses comportant une plus longue chaîne carbonée et donc un plus grand nombre de carbones asymétriques, l'usage a consacré la représentation de Fisher qui est plus aisée à manipuler et à la place de la nomenclature absolue, **la nomenclature D et L**.



La molécule est représentée dans un plan, par projection en respectant les règles suivantes :

- 1 - le carbone asymétrique est placé dans le plan de projection (la feuille).
- 2 - la chaîne carbonée la plus longue est verticale et en arrière du plan de projection.
- 3 - l'atome de carbone placé en haut de la chaîne verticale est celui qui est engagé dans le groupement fonctionnel dont l'état d'oxydation est le plus élevé. Si les atomes de carbone aux extrémités sont dans le même état d'oxydation, celui qui porte le numéro 1 dans la nomenclature internationale est placé en haut.
- 4 - les 2 autres substituants non carbonés du carbone asymétrique sont en avant du plan de projection.

Passons maintenant à un ose d'ordre supérieur, par exemple un aldotérose. La molécule aura deux carbones asymétriques C2 et C3. Les différents stéréoisomères auront l'un le C2 en configuration R, le C3 en configuration R, noté en abrégé (2R, 3R), son énantiomère (2S, 3S), puis (2R, 3S) et son énantiomère (2S, 3R).



- E et E' sont des énantiomères, il en est de même pour T et T'.
- E et E' sont des diastéréoisomères par rapport à T et T'.
- E et T sont des épimères. E et T' sont des épimères. Cette relation n'est pas transitive (T et T' ne sont pas des épimères).

Dans la nomenclature absolue, les différents stéréoisomères sont désignés par :

- E (2R, 3R), E' (2S, 3S), T (2S, 3R) et T' (2R, 3S).

ATTENTION : La série D ou L de Fischer ne préjuge en rien du caractère dextrogyre (+) ou lévogyre (-) de la molécule. Ainsi, le D(+)glucose est bien dextrogyre ($= +52^\circ$), mais le D(-)fructose, lui, est fortement lévogyre ($= -92,4^\circ$). C'est d'ailleurs de là que leur viennent leurs anciens noms de dextrose et de lévulose, respectivement.

Rappel :

Epimérie : Deux épimères sont 2 isomères ne différant que par la configuration absolue d'un seul C*. Exemple : Le D-glucose et le D-galactose sont épimères au niveau du carbone 4.

Enantiomérisie : Deux isomères différant par la configuration absolue de tous leurs carbones asymétriques sont images l'un de l'autre dans un miroir sont appelés énantiomères.

Diastéréoisomérisie : La différence porte sur un nombre de C* compris entre 1 et leur nombre total x de C*. Exemple : Le D-glucose et le D-gulose sont diastéréoisomères car ils diffèrent par les configurations de 2 sur 4 de leurs C*.

IV. NOMENCLATURE D ET L ET FILIATION DES OSES

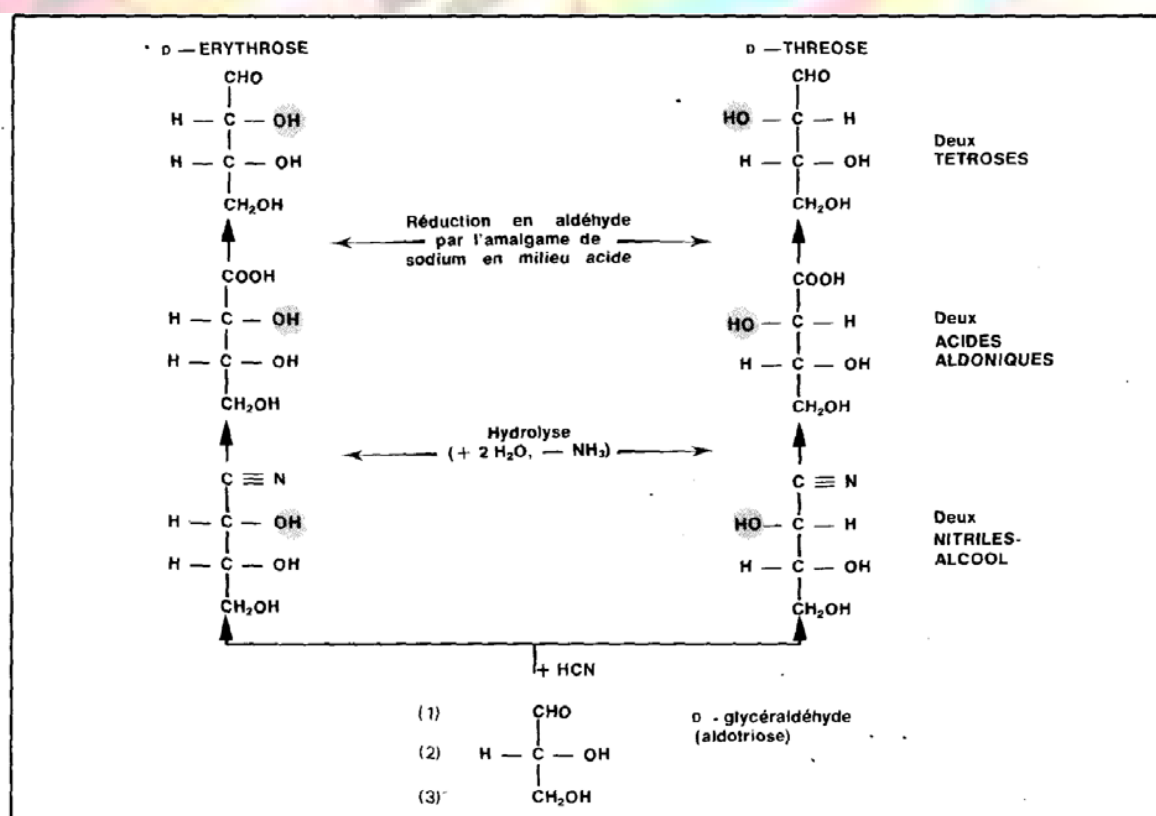
La nomenclature D et L des oses est une nomenclature relative et par filiation. Tous les sucres seront préfixés par les lettres D ou L en référence pour les aldoses à la configuration du glycéraldéhyde et pour les cétooses à la configuration du céto-tétrose. Ce préfixe sera suivi de la nature du pouvoir rotatoire de la molécule (-) ou (+).

A. Synthèse Cyanhydrique de Kiliani-Fischer

Il est possible, en partant de l'un ou l'autre des deux glycéraldéhydes, d'augmenter le nombre des atomes de carbone de la chaîne, unité par unité, pour obtenir des tétroses, pentoses, hexoses, etc. La méthode de Kiliani-Fischer, ou synthèse cyanhydrique, le permet assez facilement.

L'apparition d'un nouvel atome de carbone substitué asymétriquement entraîne une nouvelle possibilité d'isomérisation au niveau du carbone (2); c'est une isomérisation de position de l'hydroxyle:

- ✓ si les hydroxyles en C2 et en C3 sont du même côté du plan vertical passant par la chaîne carbonée, on a le D-érythrose;
- ✓ si les hydroxyles en C2 et en C3 sont de part et d'autre de ce même plan, on a le D-thréose



Synthèse cyanhydrique de Kiliani-Fischer

Le D-glycéraldéhyde conduit donc, par allongement d'une unité carbonée, à deux tétroses.

Par des voies identiques, le L-glycéraldéhyde donne naissance, en adoptant les mêmes conventions de position des hydroxyles, au L-erythrose et au L-thréose, respectivement énantiomorphes du D-érythrose et du D-thréose.

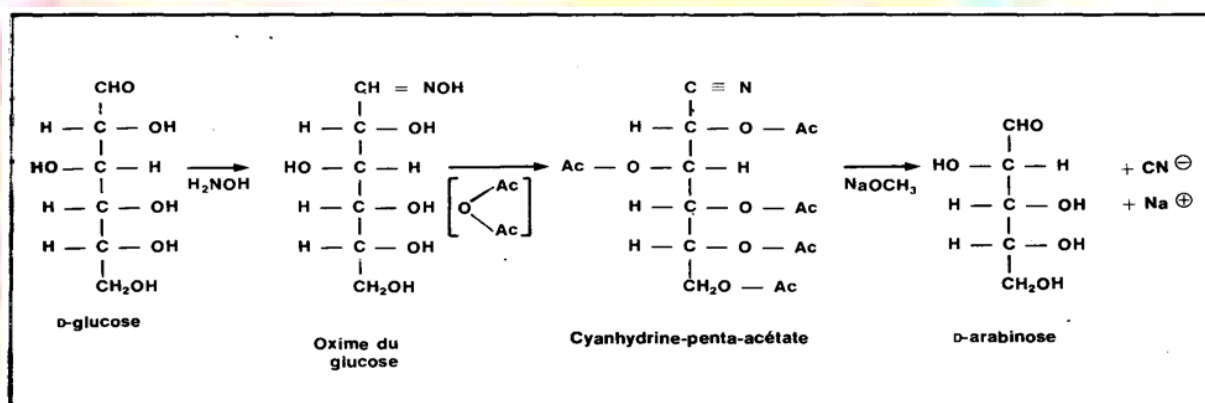
B. Dégradation de Wohl-Zemplen

A l'inverse de la méthode de synthèse cyanhydrique KILIANI-FISCHER, on peut démontrer la filiation des oses par dégradation. Un exemple simple en est fourni par la dégradation de WOHL-ZEMPLEN appliquée au D- glucose.

Dans un premier temps, l'action de l'hydroxylamine en milieu faiblement alcalin conduit à l'oxime.

Dans un deuxième temps, l'action de l'anhydride acétique en milieu acétate de sodium transforme l'oxime en une cyanhydrine-penta-acétate.

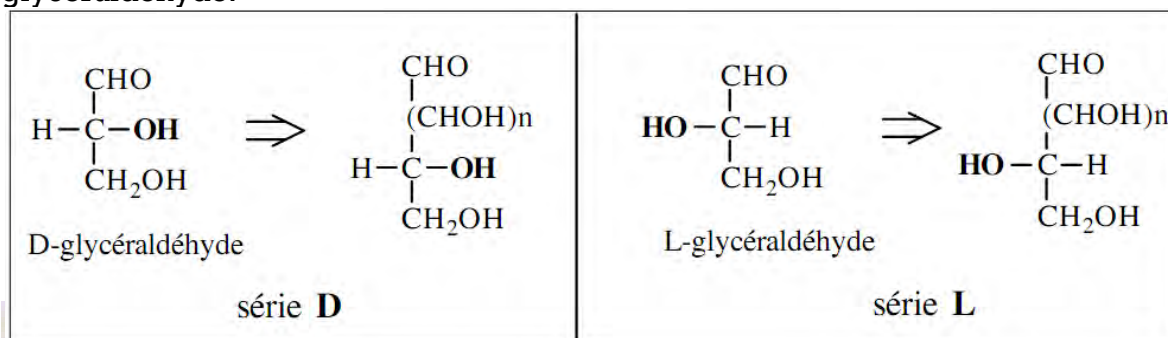
Dans un troisième temps, l'action du méthylate de sodium entraîne l'élimination du groupe nitrile et conduit à un ose ayant un atome de carbone de moins que le D-glucose initial: c'est le D-arabinose.



Dégradation de Wohl-Zemplen. (Ac = acétyle).

C. Nomenclature D et L des Aldoses

La nomenclature est définie par rapport à la position de l'hydroxyle porté par le carbone asymétrique voisin de la fonction alcool primaire en référence au glycéraldéhyde.



D. Filiation des Aldoses :

La chaîne carbonée est représentée par un trait vertical. Les traits horizontaux correspondent aux OH des carbones asymétriques.

o représente la fonction aldéhyde et O la fonction alcool primaire.

Pour les aldoses, le nombre de stéréoisomères est $2^{(n-2)}$ où n est le nombre de carbone de la chaîne. Le nombre de stéréoisomères pour chacune des séries (D ou L) est $2^{(n-3)}$.

Exemple : aldohexoses où n est égal à 6.

Le nombre total de stéréoisomères est égal à $2^4 = 16$

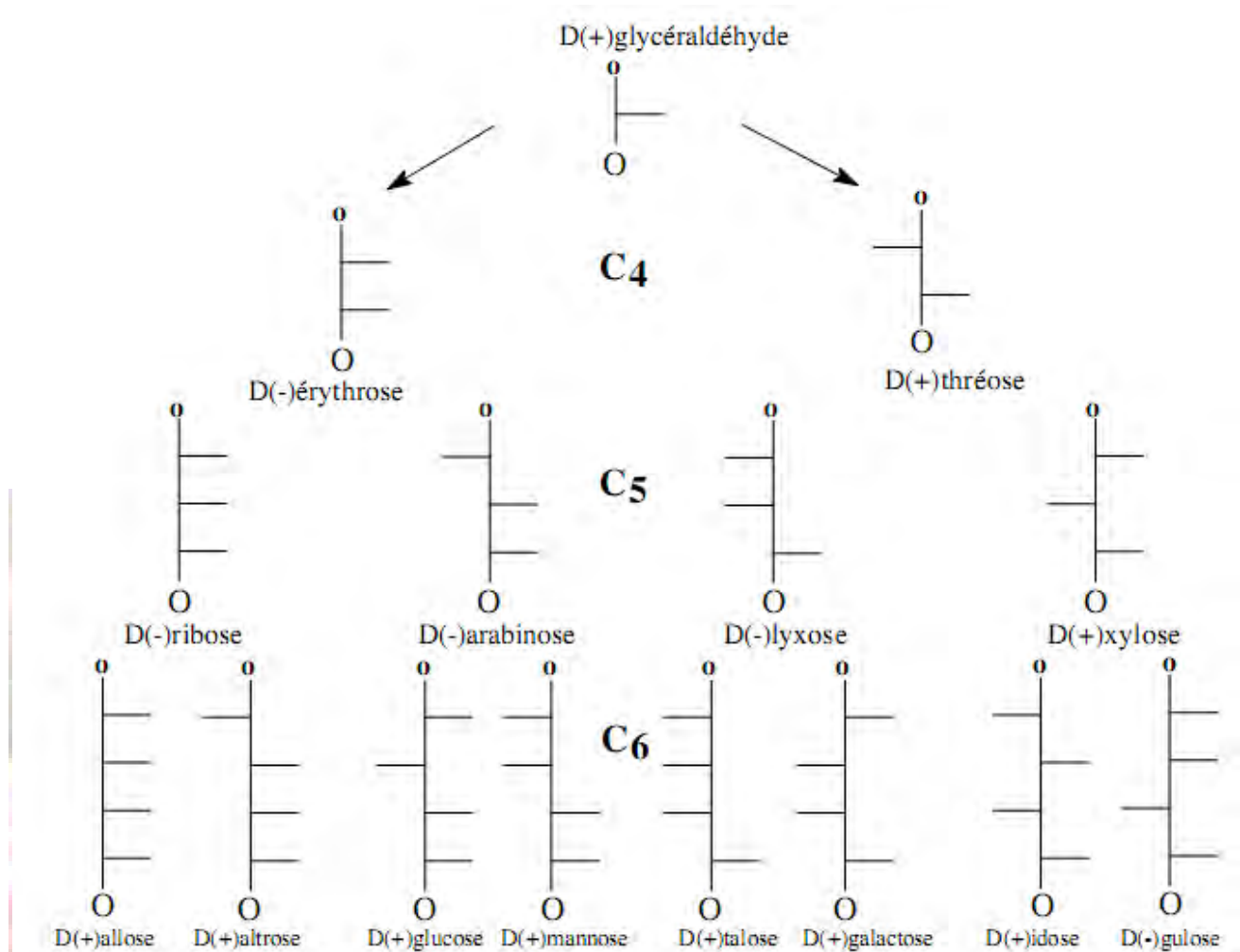
Le nombre total de stéréoisomères pour la série D est $2^3 = 8$

Rappelons que les stéréoisomères qui ne diffèrent entre eux que par la configuration d'un seul carbone asymétrique sont appelés des **épimères**.

Exemple : D(+)glucose et D(+)mannose ou encore D(+)glucose et D(+)galactose

Les aldoses des séries D et L sont énantiomères 2 à 2.

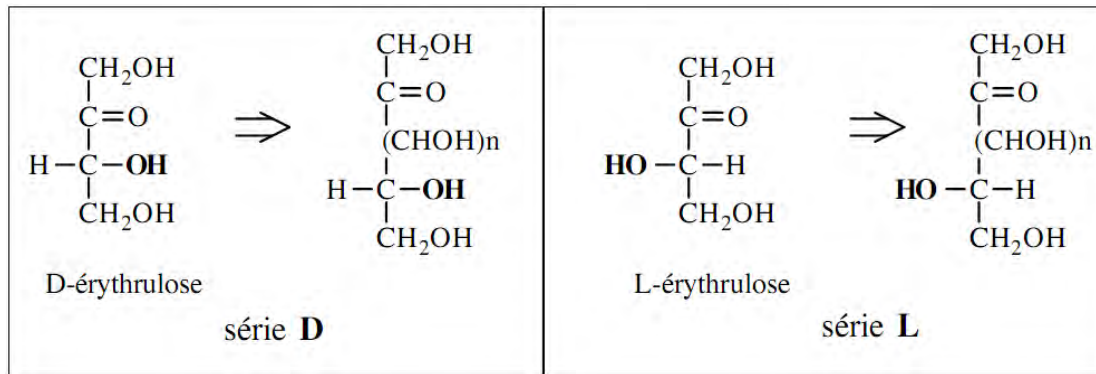
Exemple : D(-)ribose et L(+)ribose



Lorsque 2 groupes hydroxyles OH adjacents sont disposés du même côté dans la représentation de Fisher, ils sont dits en configuration **érythro**, dans le cas contraire ils sont dits **thréo**. Les noms du D(+)-thréose et de son isomère D(-)-érythrose prennent leur racine dans cette dénomination.

E. Nomenclature D et L des Cétoses

La nomenclature est définie par rapport à la position de l'hydroxyle porté par le carbone asymétrique voisin de la fonction alcool primaire la plus éloignée de la fonction cétone en référence au cétotétrose.

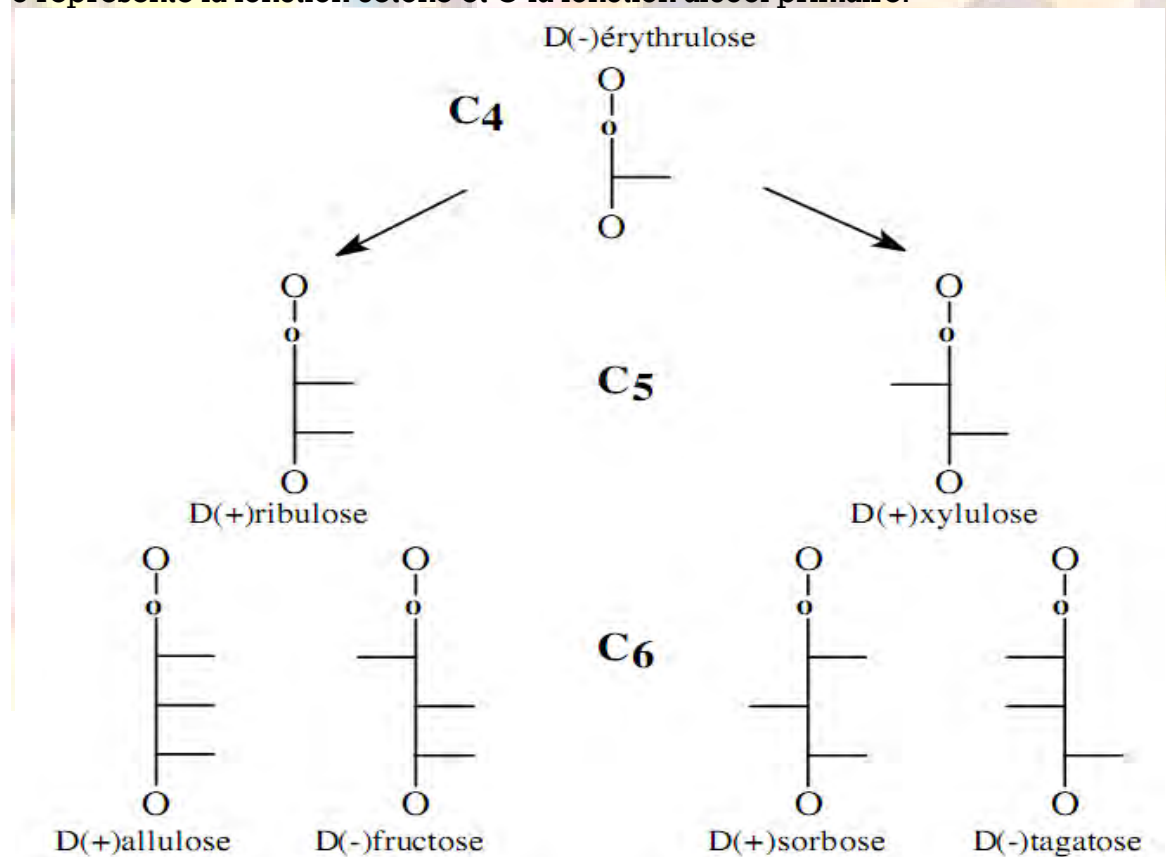


F. Filiation des Cétoses

La chaîne carbonée est représentée par un trait vertical. Les traits horizontaux correspondent

aux OH des carbones asymétriques.

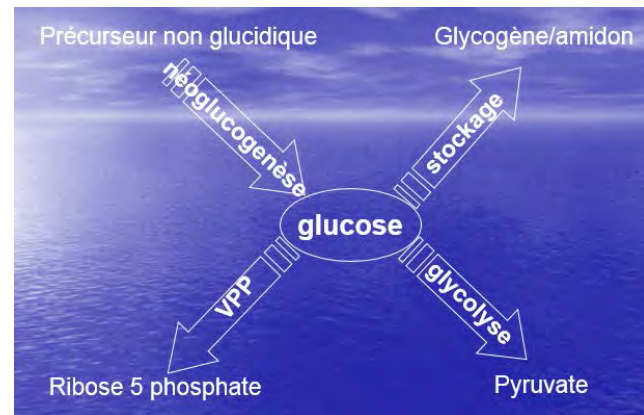
O représente la fonction cétone et OH la fonction alcool primaire.



Pour les cétoses, le nombre de stéréoisomères est $2^{(n-3)}$ où n est le nombre de carbone de la chaîne. Le nombre de stéréoisomères pour chacune des séries (D ou L) est $2^{(n-4)}$

II. Métabolisme des Glucides :

- ✓ Les glucides fournissent 50 à 60% de la ration énergétique quotidienne, 80 à 90% de l'énergie fournie par les hydrates de carbone sont absorbés sous forme de glucose.
- ✓ Le D glucose est le principale carburant de la plupart des organisme et occupe une position centrale dans le métabolisme cellulaire il est riche en énergie potentielle.

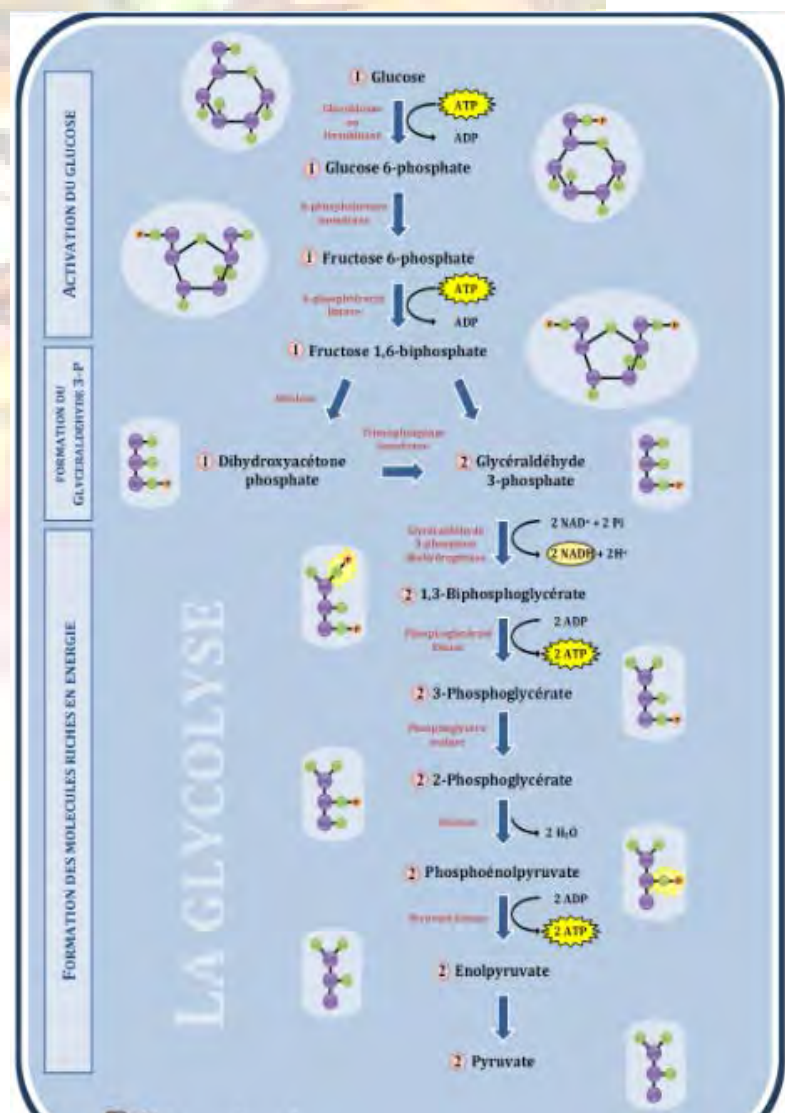


1) La Glycolyse :

- La voie d'EMBDEN MEYERHOFF-PARNAS est la voie du catabolisme Oxydatif anaérobie du glucose en Pyruvate ne nécessite pas d'oxygène mais a lieu même en présence d'oxygène avec production d'ATP et de métabolites intermédiaires.

- Lieu: Procaryotes, eucaryote.

- ✓ La glycolyse a lieu dans toutes les cellules mais à des degrés moins divers comme source d'énergie
- ✓ Les GR et le cerveau tissus dits: **glucosedependants** n'utilise que le glucose
- ✓ Le muscle et le myocarde: utilise le glucose en période post prandiale
- ✓ Le foie et les tissus adipeux utilisent peu le glucose.



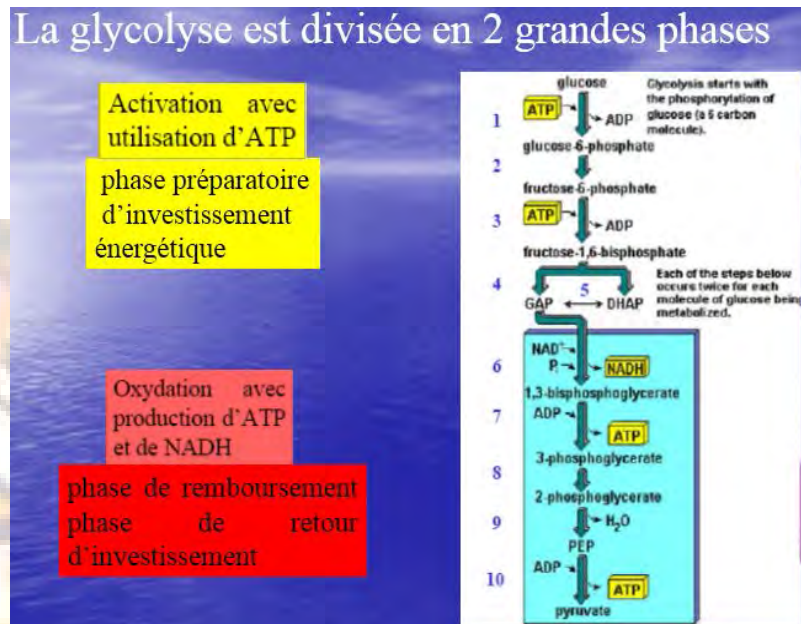
- Il s'agit d'un processus d'oxydation de la molécule de glucose qui est rependu dans toutes les cellules et dont le but est la production d'énergie.

Ce processus s'effectue par l'intermédiaire de dérivés phosphorylés. Les groupements phosphates assurant 03 fonctions :

- ✓ A PH physiologique, ils sont entièrement ionisés ; ce qui donne ainsi à chaque intermédiaire de la glycolyse une charge négative nette qui l'empêchera de quitter la cellule.
- ✓ Ce sont des composés à haut potentiel énergétique puisqu'ils sont en fin de compte transférés sur l'ADP pour produire de l'ATP.
- ✓ Ce sont de véritables adaptateurs des intermédiaires de la glycolyse au site actif des enzymes correspondants.

La glycolyse débute dans le cytosol et peut être divisée en 2 phases :

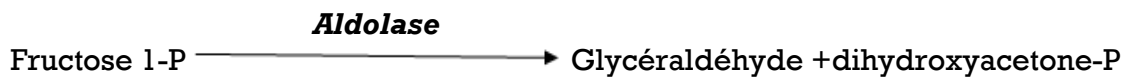
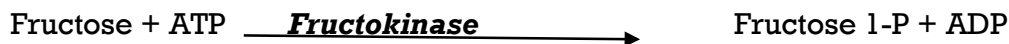
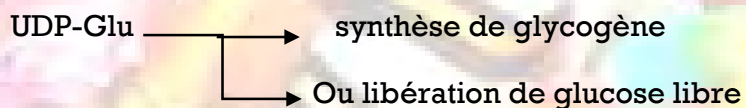
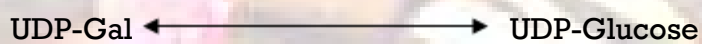
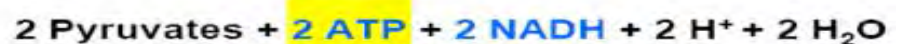
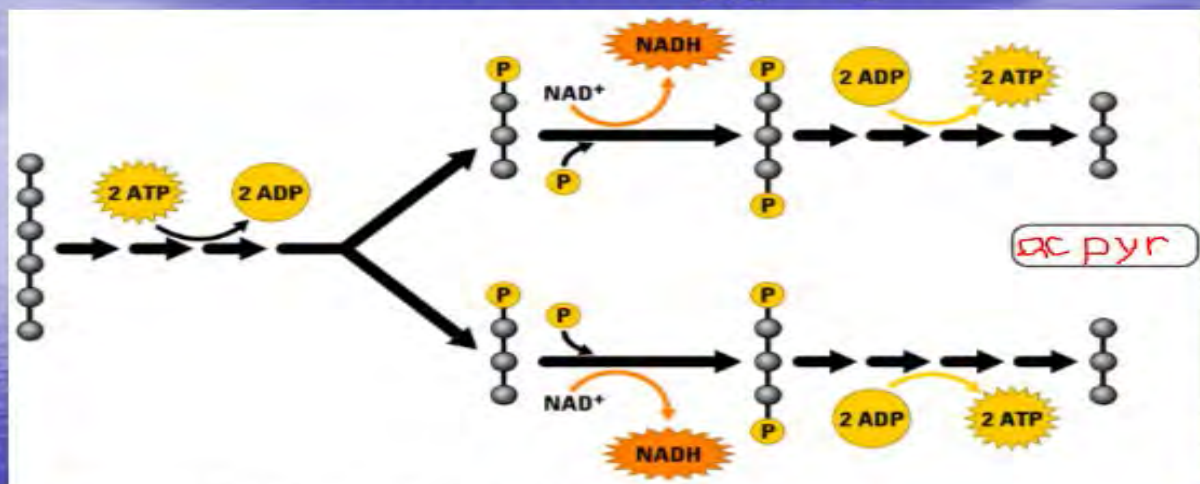
- La première ou s'opère un clivage de la chaîne carbonée du glucose aboutissant à 02 trioses phosphate. Cette phase consomme de l'énergie (2 ATP)
- La seconde phase consiste en une récupération d'énergie. En effet, à partir d'une molécule de glucose, on obtient l'équivalent de 2 molécules de glycéraldéhyde phosphate (trioses) qui auront le même destin qui est la formation de 2 molécules de pyruvate avec formation de 4 ATP à partir de l'ADP. Cependant, le bilan global en ATP par molécule de glucose dégradée n'est que de 2 ATP puisque 2 molécules d'ATP ont été consommées dans la phase précédente.



Il faut noter que toutes les réactions sont réversibles sauf celles catalysées par l'**hexokinase**, la **phosphofructokinase**, et la **pyruvate kinase**.

Chez l'homme, le pyruvate ainsi formé peut prendre 2 voies importantes

- » **En aérobie** : le pyruvate formé au cours de la glycolyse cytosolique peut gagner l'intérieur de la mitochondrie pour y subir une **décarboxylation oxydative** et se transformer en **acétyl CoA**. Celui-ci sera à son tour entièrement oxydé en présence d'oxygène en CO₂ et H₂O par les complexes enzymatique du cycle Tri carboxylique de KREBS qui produit en même temps de l'ATP, NADH, H⁺, FADH₂.
- » **En anaérobie** : en absence d'oxygène (dans le muscle), le pyruvate formé dans le cytosol ne peut plus poursuivre son oxydation mais subir une réduction en lactate.

Entrée dans la glycolyse d'autres oses : 1) Fructose :**Glycolyse****1) Galactose:****Le bilan de la glycolyse**

Régulation de la glycolyse : il existe 2 types de regulation : Enzymatique et Hormonale

1) Régulation Enzymatique :

Dans les voies métabolique, les enzymes qui catalysent les réactions essentiellement irréversible sont des sites potentiels de contrôle

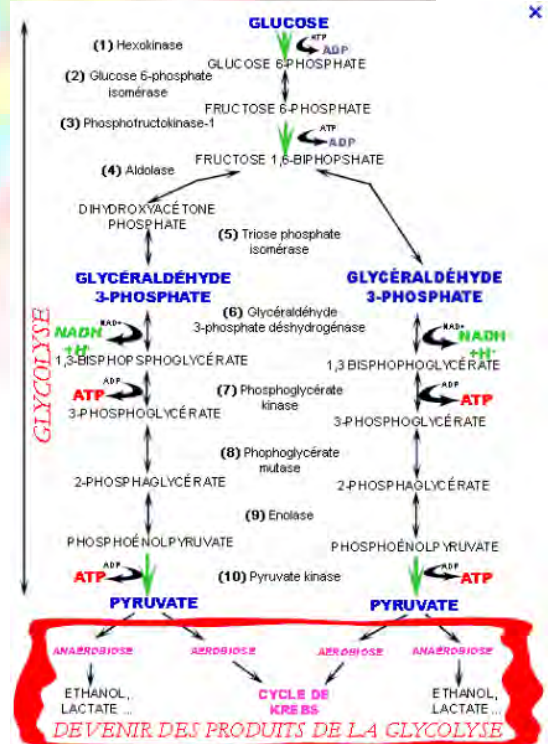
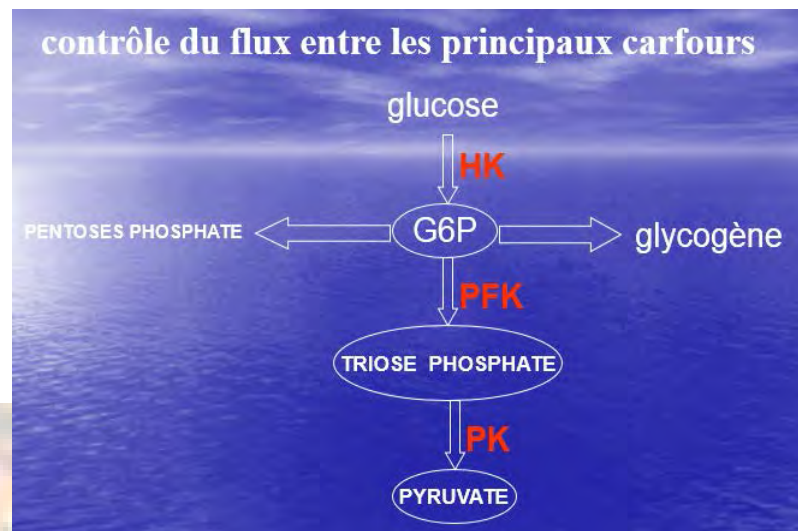
L'enzyme catalysant l'étape d'engagement dans une séquence métabolique est l'élément de contrôle le plus important de la voie.

A) Entrée du glucose dans la glycolyse :

L'entrée du glucose libre dans la glycolyse se fait par phosphorylation sur le carbone 6 par l'intermédiaire de l'hexokinase qui est retrouvée dans toutes les cellules. Cette phosphorylation ne se fait pas continuellement car l'hexokinase est une enzyme allostérique qui est inhibée par son propre produit, le glucose-6-phosphate. En somme cette enzyme ne fonctionne que si le glucose-6-phosphate est utilisé au fur et à mesure par la cellule.

En revanche, il existe dans le foie une autre enzyme, la **glucokinase**, qui catalyse la même réaction mais qui n'est pas inhibée par le glucose-6-phosphate (non allostérique), en effet, le foie peut phosphoryler le glucose en excès provenant du sang pour le stocker sous forme de glycogène.

L'insuline sécrétée par le pancréas à chaque fois que la concentration du glucose sanguin est élevée, stimule la synthèse de la glucokinase. Celle-ci est diminuée dans le diabète et au cours du jeûne



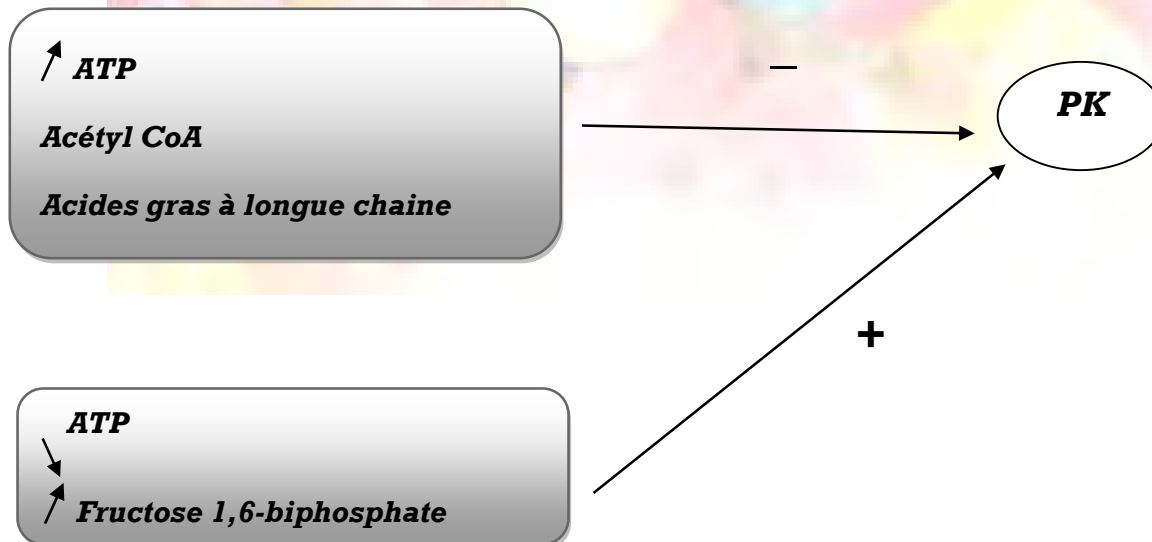
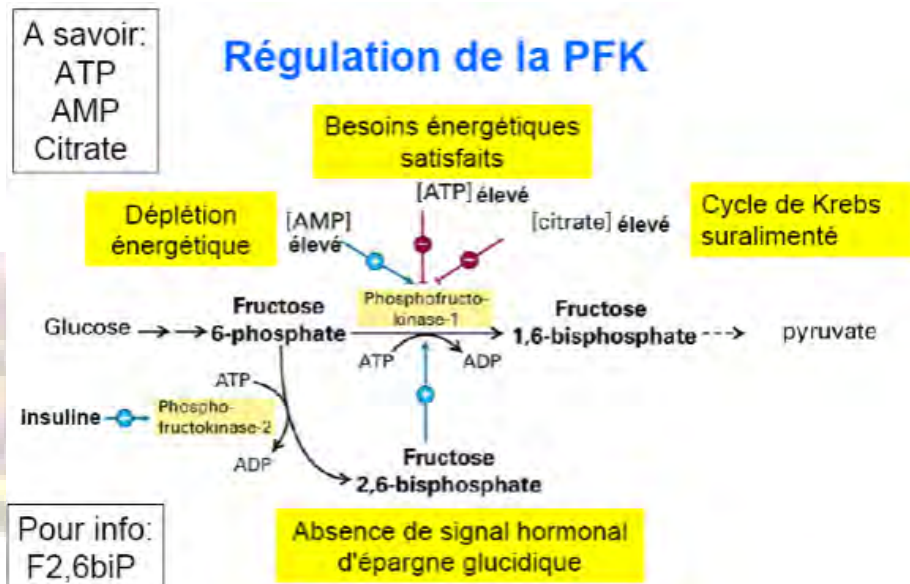
B) La formation de glucose à partir du glycogène :

La formation de glucose à partir du glycogène hépatique et/ou musculaire est régulée par l'enzyme **glycogène phosphorylase** qui elle-même soumise à une régulation qu'on traitera dans le chapitre (métabolisme du glycogène)

C) Au niveau de la glycolyse elle-même :

2 enzymes particulières sont impliquées ici ; la **phosphofructokinase(PFK)** et la **pyruvate kinase(PK)**.

Ces 2 enzymes sont allostériques et possèdent de ce fait en plus de leur site actif, des sites qui reconnaissent des modulateurs qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs.



2) Régulation hormonale:

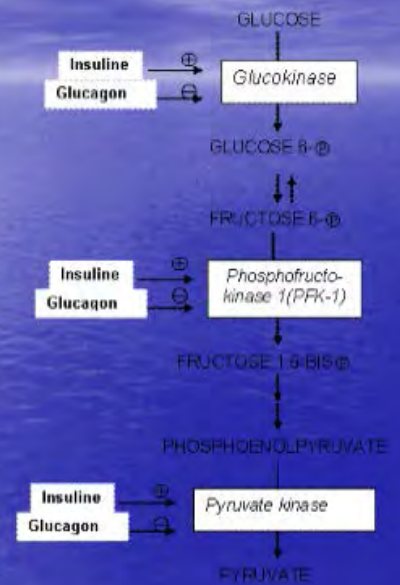
➤ **Système hyperglycémiant :**

- ✓ L'adrénaline et le glucagon stimulent la dégradation du glycogène via le système adényl cyclase/AMPC. Il faut noter que l'adrénaline agit aussi bien sur le foie que sur le muscle, le glucagon n'agit que sur le foie.
- ✓ L'hormone de croissance GH stimule la sécrétion de glucagon par les cellules α pancréatiques
- ✓ Le cortisol favorise la glycogénolyse hépatique mais stimule également la néoglucogenèse.

➤ **Système hypoglycémiant :**

- ✓ L'insuline sécrétée par les cellules β de LANGERHANS du pancréas en réponse à une augmentation du glucose sanguin, entraîne un transit accru du glucose à travers les membranes des adipocytes et des cellules musculaires. Elle active en même temps la glycogène synthase et inhibe la lipolyse.
- ✓ En outre, l'insuline favorise la synthèse de la glucokinase et de la PFK (glycolyse) alors qu'elle réprime celle de la PK et de la Fructose-6-P-phosphatase (néoglucogenèse)

Régulation hormonales

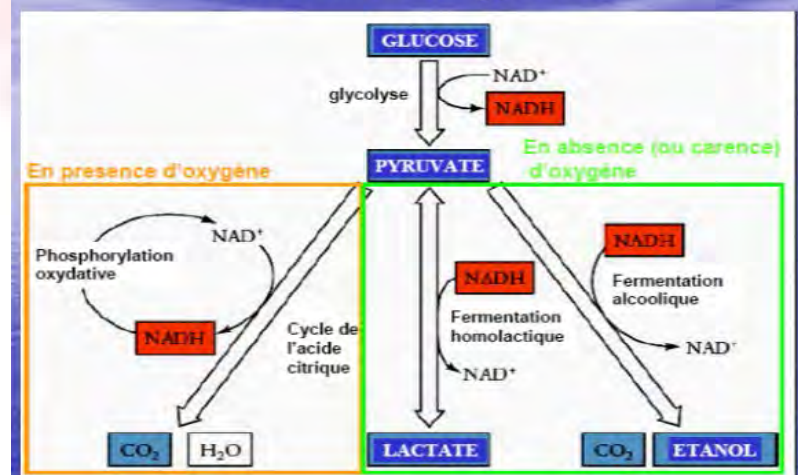


2) Devenir du NADH,H⁺ et l'acide pyruvique formés au cours de la glycolyse

Le devenir du Pyruvate va dépendre des conditions suivantes:

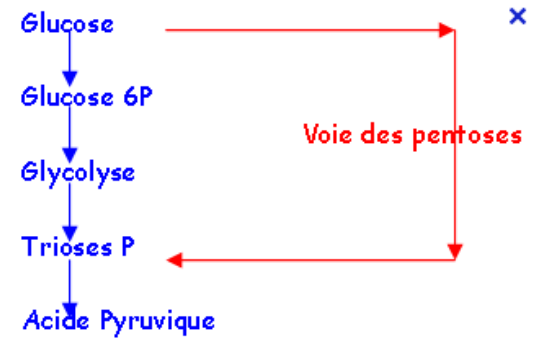
- ✓ La présence ou l'absence de l'oxygène dans l'environnement de la cellule.
- ✓ La situation énergétique de la cellule.
- ✓ L'équipement enzymatique dont la cellule va disposer pour oxyder le NADH,H.
- ✓ Le NADH,H va rejoindre le cycle de KREBS via le système navette.

Les 3 destins du pyruvate



3) Voie des pentoses-phosphates

- Cette voie existe dans les organismes animaux, végétaux et la quasi-totalité des bactéries. Elle peut être considérée comme une voie d'oxydation du glucose branchée en parallèle sur la glycolyse. C'est donc un processus cytosolique.
- Il convient de noter que ce type de métabolisme est plus intense dans les tissus où règne une forte activité de synthèse. En effet, la voie des pentoses produit des équivalents réducteurs, sous forme de NADH,H des pentoses et de l'érythrose-P.



Rôles de la voie des pentoses phosphate :

1) Contribution au métabolisme oxydatif du glucose :

Le NADH,H formé dans cette voie ne peut pénétrer dans la mitochondrie et de ce fait ne peut être reoxydé directement.

Chez les animaux supérieurs, donc chez l'homme, il existe un mécanisme qui permet cette reoxydation et on retrouve une enzyme particulière, l'enzyme malique qui est différente de la malate déshydrogénase (néoglucogénèse)

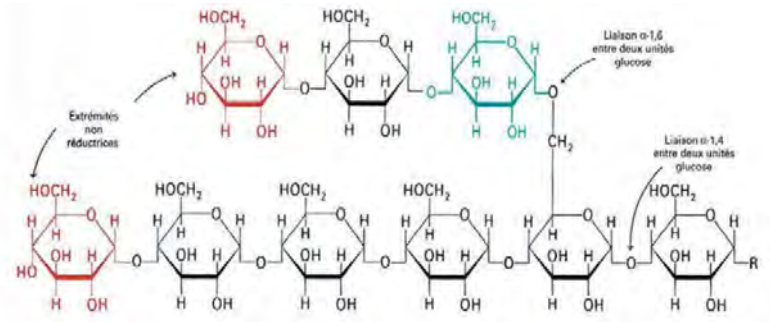
2) Rôles dans les voies de biosynthèse :

- ✓ **Production de NADH,H :** Coenzyme transporteur d'hydrogène d'enzymes catalysant des réductions au cours de la synthèse des Acides gras, du cholestérol et les réactions d'hydroxylation.
- ✓ **Production d'un pentose particulier, le ribose-5,** nécessaire dans la synthèse des acides nucléiques (ADN)
- ✓ **Production de l'érythrose 4-p :** qui est précurseur d'acides aminés aromatiques.
- ✓ **Production de trioses-P** qui sont considérés comme des métabolites précurseurs dans diverses voies de synthèse.

4) Métabolisme du Glycogène

Après un apport glucidique et une fois que les besoins énergétiques satisfaits, le glucose en excès est mis en réserve sous forme de glycogène.

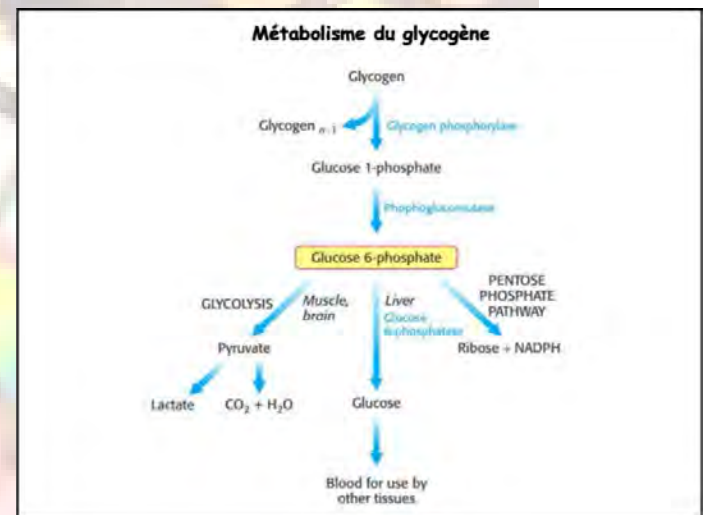
Chez l'homme, le glycogène hépatique assure le maintien d'une glycémie normale tandis que le glycogène musculaire fournit du glucose pour la production d'énergie nécessaire à la contraction musculaire.



a) La Glycogénolyse :

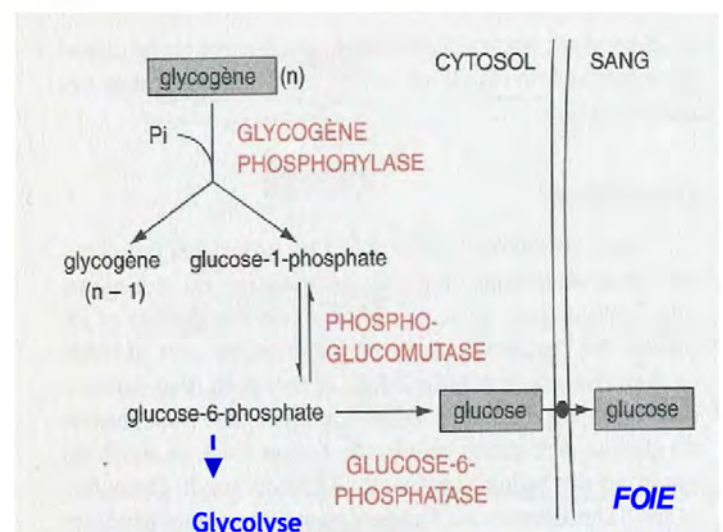
C'est la dégradation du glycogène dont la structure est en fait un enchainement de résidus glucosyls liés par des liaisons α (1—4) avec des ramifications α (1—6). Il s'agit d'une phosphorolyse catalysée par une glycogène phosphorylase selon la réaction suivante :

Au cours de la phosphorolyse, le glucose terminal du polyoside est détaché sous forme de glucose-1-P. la chaîne restante constituera un nouveau substrat pour l'enzyme.



Cette action de la phosphorylase se poursuivra jusqu'à ce qu'elle vienne buter sur une liaison α (1—6). Une enzyme débranchante α (1—6) Glucosidase permettra alors l'hydrolyse des liaisons α (1—6) et libère du glucose libre. L'action de la phosphorylase peut alors se poursuivre.

Le Glucose-1-P est isomérisé en glucose-6-P par la phosphoglucomutase.

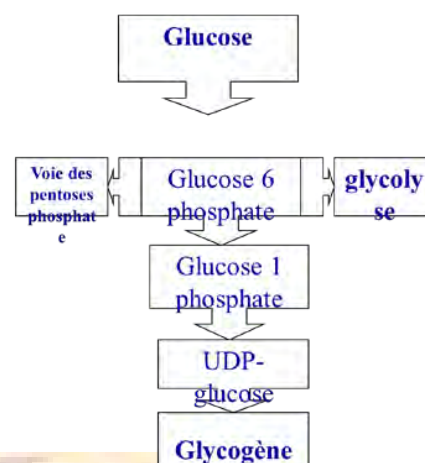


b) La Glycogénogenèse :

Il s'agit d'une polymérisation de molécules de glucose par des liaisons α (1—4), catalysée par la glycogène synthétase suivie d'une mise en place de ramification α (1—6)

La synthèse de glycogène s'effectue par la voie de l'UDPGlucose. L'incorporation d'un résidu de glucose se fait sur une amorce de glycogène d'au moins 4 résidus glucoses et nécessite une série de 3 réactions :

La mise en place des ramifications est assurée par l'amylo (1,4-----1,6) transglucosidase qui catalyse le transfert d'un fragment de 6 ou 7 résidus de glucose prélevé à l'extrémité d'une chaîne principale de glycogène sur un groupement CH₂OH d'un glucosyle.



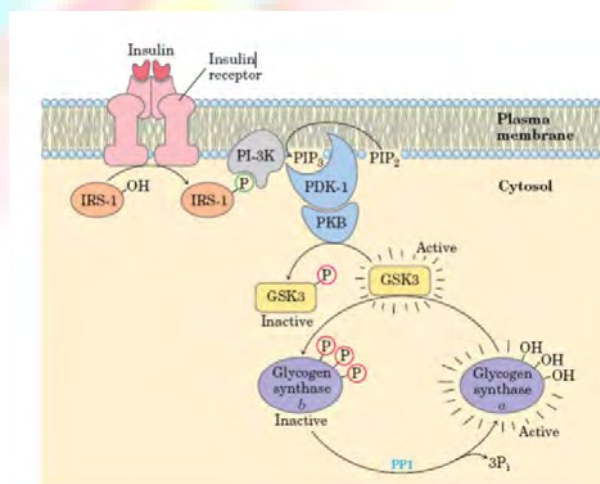
c) Régulation du métabolisme du glycogène :

Les **glycogène phosphorylases** du foie et du muscle sont différentes, elles existent sous 2 formes inter-convertibles : forme **(b)** de phosphorylée **inactive** et forme **(a)** phosphorylée **active**.

La phosphorylase (a) musculaire est un tétramère dont chaque monomère contient un résidu phosphoryl. La phosphorylase (b) est un dimère dont les monomères possèdent des résidus seryl déphosphorylés .

La phosphorylase (a) est activée par l'AMP qui favorise sa dissociation en 2 dimères plus actifs.

Les phosphorylases (a) et (b) hépatiques, toutes 2 dimeriques, passent de l'état actif (a) à l'état inactif (b) par déphosphorylation et inversement.



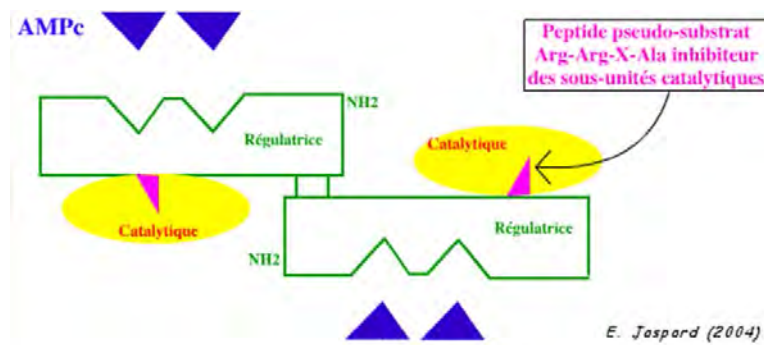
Le passage de la forme (b) à la forme (a) se fait grâce à la phosphorylase kinase qui elle-même existe sous 2 formes : une forme phosphorylée active et une forme dephosphorylée inactive. La protéine kinase catalyse la phosphorylation de la phosphorylase kinase.

La protéine kinase est constituée d'une sous-unité catalytique et d'une sous-unité régulatrice

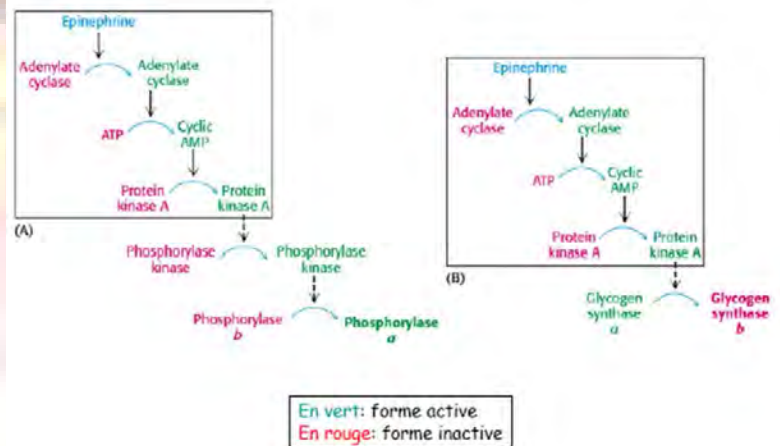
Dans le complexe dimérique, la sous-unité régulatrice masque l'activité de la sous-unité catalytique. L'activation est provoquée par l'AMPc qui en se liant à la sous-unité régulatrice produit la dissociation du dimère, libérant la sous-unité catalytique.

La **glycogène synthétase** se présente sous 2 formes : l'une phosphorylée inactive, c'est la forme D et l'autre dephosphorylée active, c'est la forme I. La protéine kinase catalyse la transformation inverse.

Il existe donc un **contrôle coordonné** de la **glycogène synthétase** et de la **glycogène phosphorylase** : lorsque l'une est activée l'autre est inactivée et réciproquement



La dégradation et la synthèse du glycogène sont réciproquement régulées



5) Néoglucogenèse

C'est la synthèse de glucose à partir de composés non glucidiques. Cette voie métabolique est essentiellement hépatique mais existe aussi dans d'autres tissus avec une activité nettement inférieure. Elle n'a de sens que dans certaines circonstances :

- Le jeûne glucidique : pour maintenir la glycémie a un niveau normal, lorsque les réserves en glucose sont épuisées.
- Le Diabète : pathologie au cours de laquelle il y a un véritable gaspillage de glucose car incapable d'entrer dans la cellule. La néoglucogenèse emprunte la voie inverse de la glycolyse sauf que les réactions irréversibles doivent être contournées. Il s'agit des réactions catalysées par la **pyruvate kinase (PK)**, la **P-Fructokinase (PFK)** et l'**hexokinase (HK)**.

1) La transformation du pyruvate en phosphoenolpyruvate(PEP) :

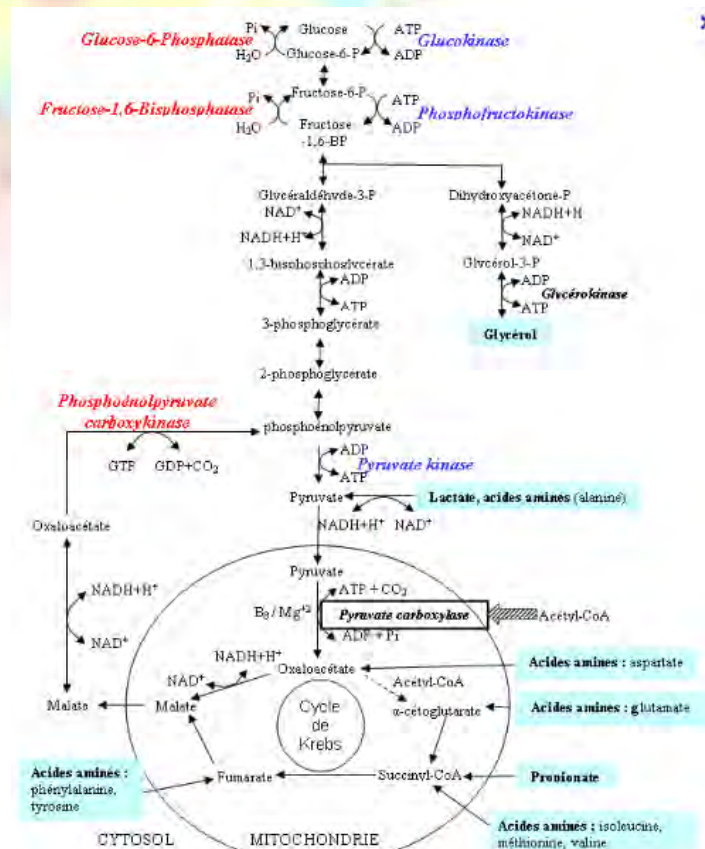
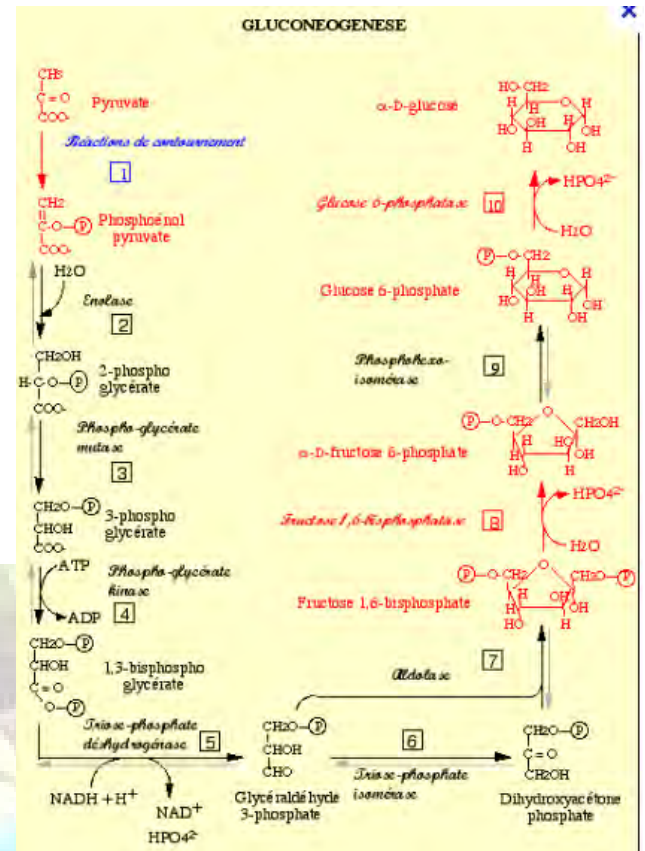
- Carboxylation du pyruvate en malate : dans la mitochondrie
- Transport du malate vers le cytosol grâce à un système enzymatique localisé dans la membrane interne mitochondriale.
- Synthèse cytosolique du phosphoenolpyruvate : reoxydation du malate en oxaloacetate qui sera ensuite transformé en phosphoenolpyruvate.

2) La formation du F-6-P à partir du F-1-6-BP :

- Catalysée par la fructose 1-6 Biphosphatase.

3) La formation de glucose à partir du G-6-P :

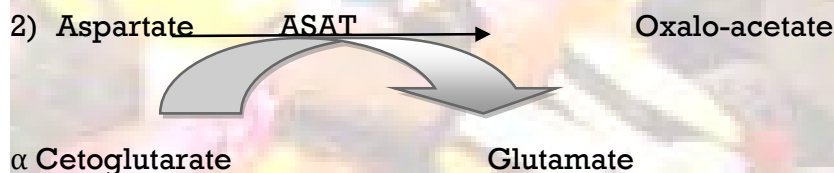
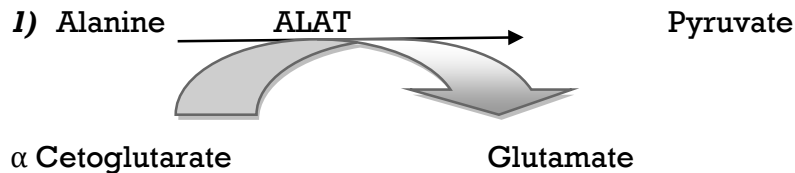
- Catalysée par une enzyme hépatique, la glucose 6-P phosphatase.



- ✓ Plusieurs composés peuvent entrer dans la néoglucogenèse à savoir, les acides aminés glucoformateurs, l'acide lactique et le glycérol.

1) Acides aminés glucoformateurs :

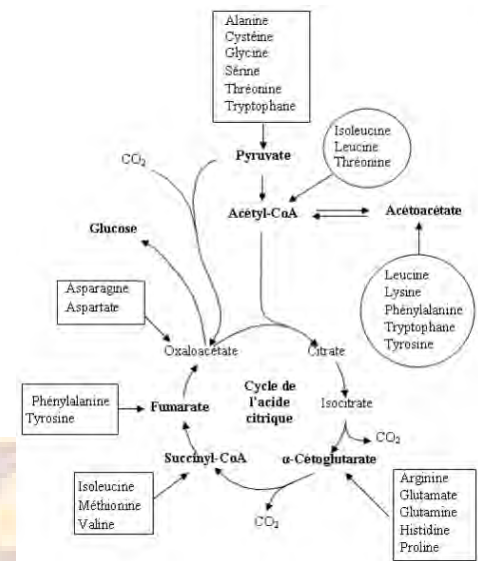
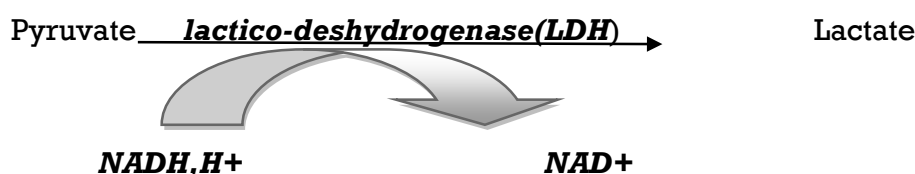
Exemples :



2) Lactate :

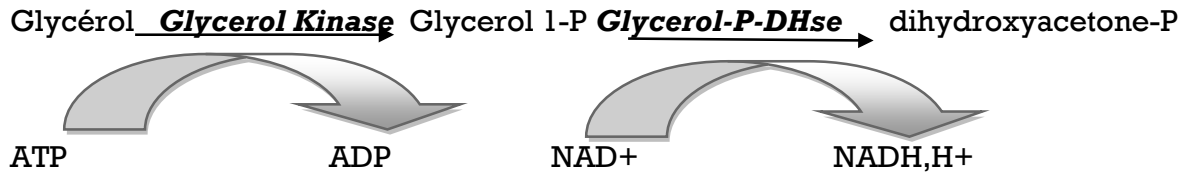
Le muscle squelettique, par son fonctionnement intermittent, doit produire d'importantes quantités d'énergie en anaérobiose relative car l'apport en O₂ peut s'avérer insuffisant dans les moments d'intense activité. Le muscle utilise comme voie métabolique la glycolyse, le NADH, H⁺ est recyclé par reoxydation avec le pyruvate, formant le lactate, l'enzyme impliquée ici est la lactico-deshydrogenase (LDH)

Le lactate ainsi formé sera excrété du muscle vers le sang pour être véhiculé vers le foie où il subira une oxydation en pyruvate puis converti en glucose.



3) **Glycérol :**

C'est un produit de dégradation des glycerolipides. Il entre dans la néoglucogenèse au niveau de la dihydroxyacetone-phosphate.



- ✓ Une régulation basée sur les déplacements d'équilibre contribue à activer cette voie de synthèse de glucose si la concentration sanguine de ce dernier venait à diminuer. Mais les mécanismes les plus actifs sont enzymatiques
- ✓ La glycolyse et la néoglucogenèse ont un fonctionnement antagoniste, les modulateurs stimulent l'une des 02 voies en inhibant l'autre, de façon à adapter le métabolisme cellulaire en fonction des besoins du moment.

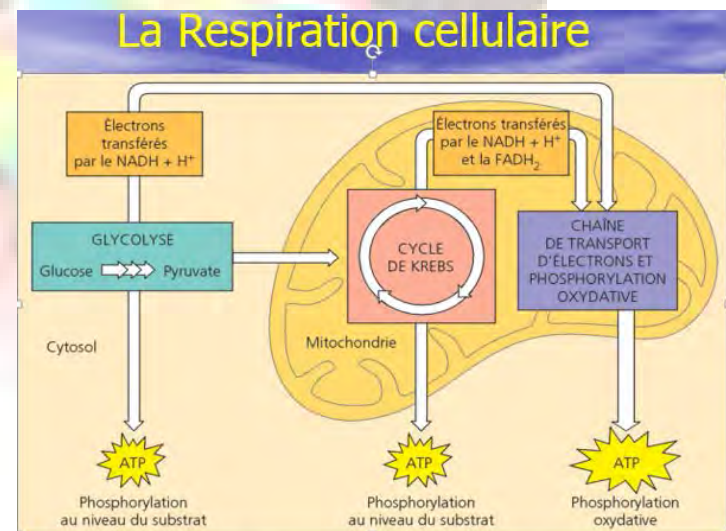
1) **Cycle de KREBS :**

- Le cycle de Krebs est la voie unique du catabolisme aérobie qui permet l'oxydation de l'acétyl coA provenant de la décarboxylation oxydative du pyruvate ; de la β oxydation des acides gras ou de la dégradation de certains aminoacides en CO_2

- Le cycle de Krebs est une voie commune au catabolisme des glucides ; des lipides et des protéines.

Parmi les voies d'oxydation cellulaires l'oxydation d'acétyl coA est celle qui contribue le plus à la synthèse d'ATP.

- Le cycle de Krebs a été élucidé grâce aux travaux de Hans Krebs 1937 .prix Nobel de médecine en 1953.

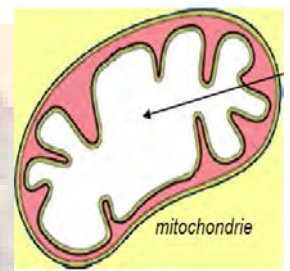
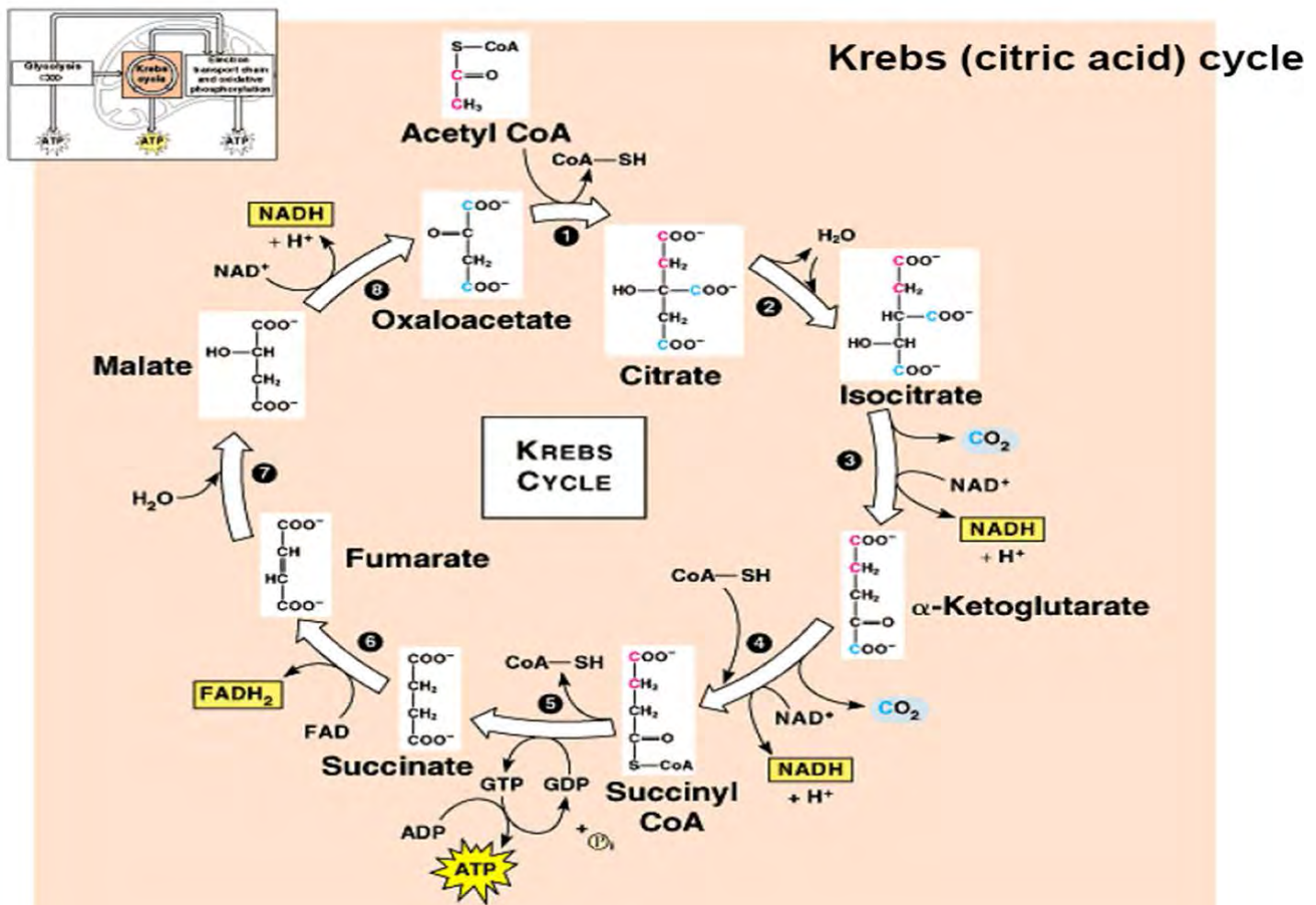


INTERET:

- ✓ le cycle de Krebs présente un double rôle :
 - **Production d'énergie** : plus de 90 % d'énergie produite dans les cellules aérobies provient du cycle de Krebs en relation avec la chaîne de transport des électrons et la phosphorylation oxydative .
 - 2) Le cycle fournit également des **intermédiaires** pour les **biosynthèses**, il participe à la fois au catabolisme et à l'anabolisme il est dit Amphibolique.

Localisation du cycle de Krebs

La décarboxylation du pyruvate pour former l'acétyl coA ainsi que toutes les réactions de la voie ont lieu dans la **matrice mitochondriale**.

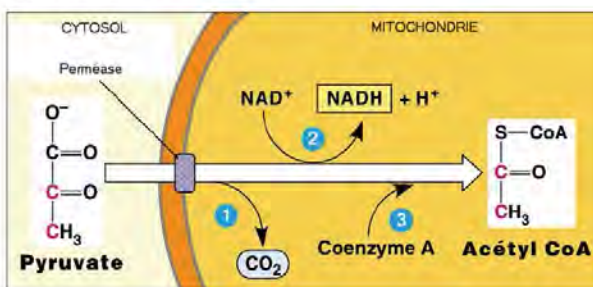
**VUE D'ENSEMBLE DU CYCLE DE KREBS**

Les Origine de l'acétyl CoA : Triple origine :

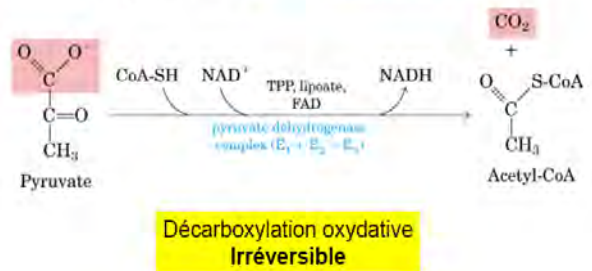
- **Glucidique :** la glycolyse produit du pyruvate qui est transformé dans la mitochondrie en acétyl CoA.
- **Lipidique :** β oxydation des AG, catabolisme dans le tissu extrahépatique des corps cétoniques synthétisés dans le foie en période de jeûne à partir des AG et aa cétoformateurs.
- **Protéique :** le catabolisme de la plupart des aa rejoint le pyruvate ou l'acétyl coA lui-même. certains aa sont catabolisés en intermédiaires du cycle.

Formation de l'acétyl CoA à partir du pyruvate

- Le pyruvate entre dans la mitochondrie grâce à une perméase et un mécanisme de cotransport de protons et de pyruvate.

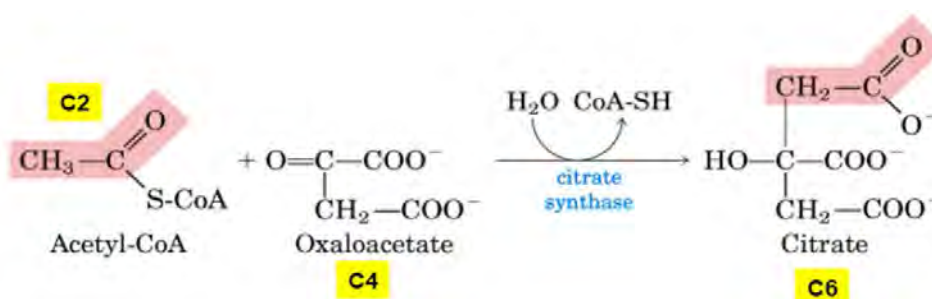


En condition aérobie : le pyruvate est transformé en acétyl CoA dans la **matrice mitochondriale**.

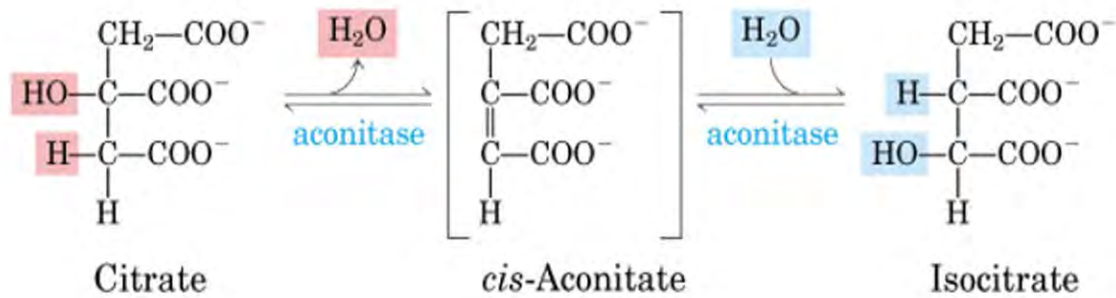


LES DIFFERENTES ETAPES DU CYCLE DE KREBS

1) Etape 1 : Formation du citrate

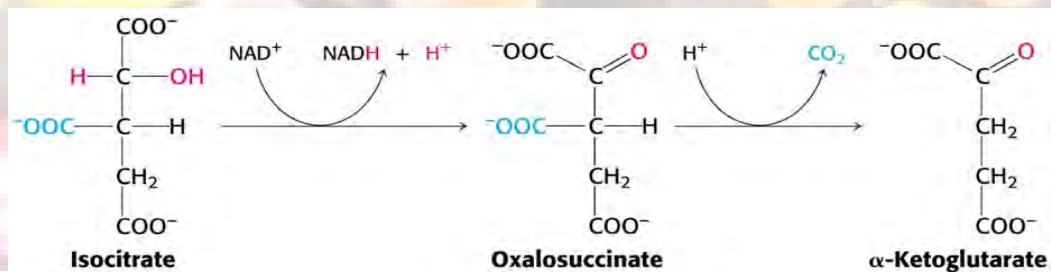


2) Etape 2 : Isomérisation du Citrate en Isocitrate

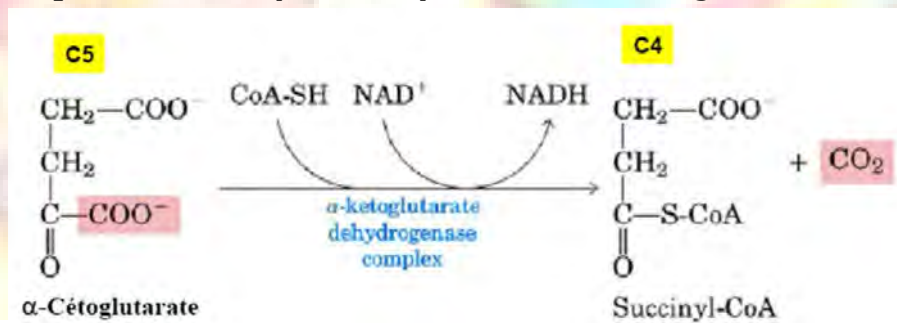


3) Etape 3: Décarboxylation Oxydative De l'Isocitrate en α -Cétoglutarate :

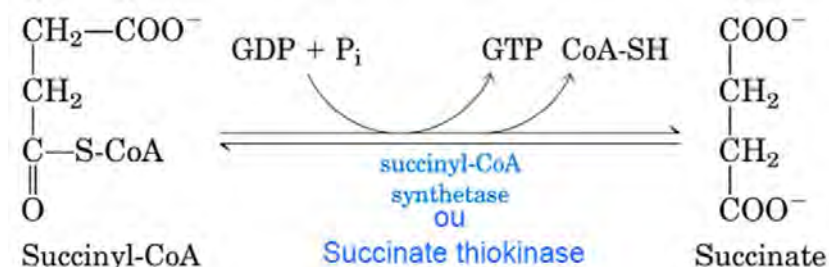
Isocitrate déshydrogénase



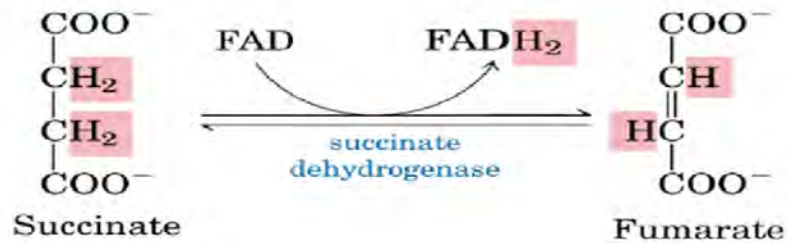
4) Etape 4 : décarboxylation oxydative de l' α cétoglutarate en succinyl -coA



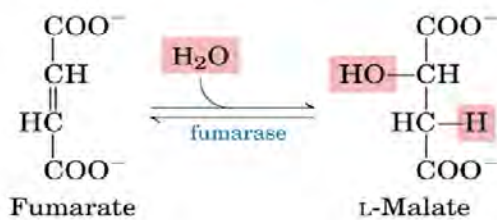
5) ETAPE 5 : FORMATION DU SUCCINATE



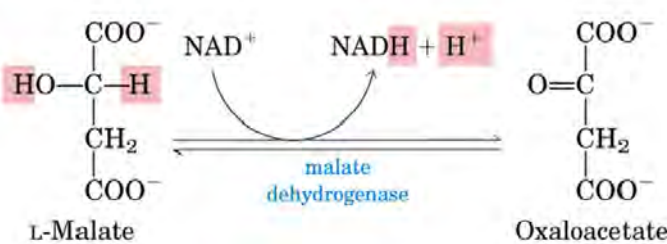
6) **ETAPE 6 : Déshydrogénation du Succinate en Fumarate**



7) **Etape 7 : Hydratation du Fumarate en L-malate.**

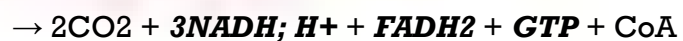
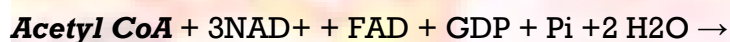


8) **Etape 8 : Régénération de l'oxaloacetate**



Bilan énergétique du cycle de Krebs

❖ **Bilan d'un tour de cycle**



- ✓ Les NADH, H⁺ et FADH₂ formés sont oxydés par la chaîne de transport des électrons générant ainsi (03) molécules d'ATP par molécule de NADH oxydée et deux (02) d'ATP par molécule de FADH₂ oxydée

1 GTP -----> 1 ATP

3 NADH -----> 3* 3 ATP

1 FADH₂ -----> 2 ATP

- ✓ En total on va avoir **12 molécules d'ATP** formées lors de l'oxydation d'une molécule d'acétyl CoA en CO₂ par tour de cycle.

❖ **Bilan énergétique de l'oxydation complète d'une molécule de Glucose**

- ✓ Donc **38** molécules d'ATP sont produites par molécule de Glucose ceci si les deux NADH, H⁺ cytosoliques sont transportés dans la mitochondrie par la **navette**

malate/aspartate ;

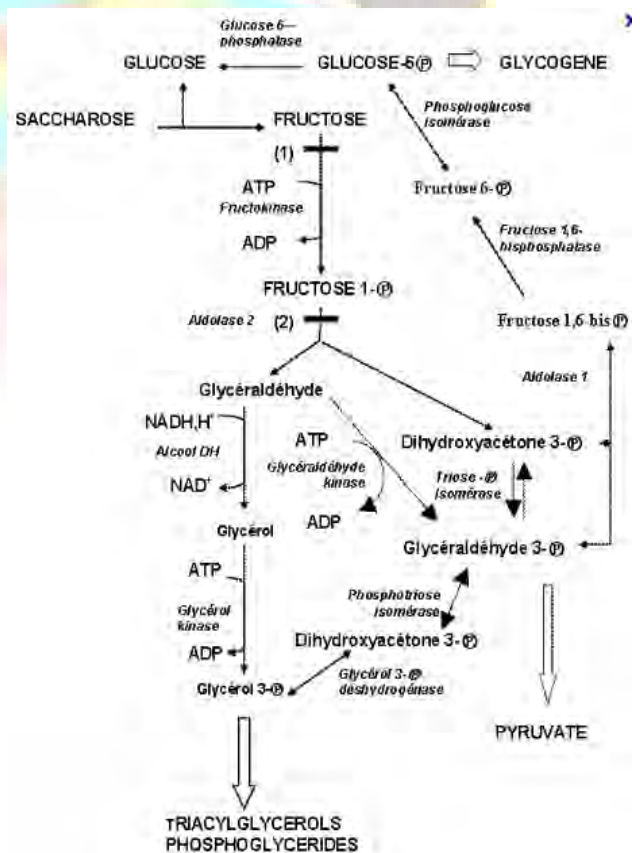
dans le cas où il sont transportés par la **navette du glycérol 3 phosphate** il y aura production de **36** molécules d'ATP par molécule de glucose .

	<i>Voie directe</i>	<i>Via les chaînes respiratoires</i>
Glycolyse (cytosol)	2 ATP	2 NADH = 6 ATP
Décarboxylation oxydative du pyruvate	-	2 NADH = 6 ATP
Cycle de Krebs (mitochondrie)	2 GTP = 2 ATP	6 NADH = 18 ATP 2 FADH ₂ = 4 ATP
	4 ATP	34 ATP
	<u>Total</u>	<u>38 ATP</u>

2) Métabolisme des autres hexoses :- Fructose, Galactose

a) Fructose :

- ✓ Le foie, l'intestin grêle et le rein possèdent l'équipement enzymatique nécessaire au catabolisme du fructose, qui fait intervenir 4 étapes enzymatique
- La Fructokinase catalyse de façon non spécifique la phosphorylation du fructose en fructose-1-P
 - La fructose aldolase clive le fructose-1-P en D-glycéraldéhyde et dihydroxyacétone phosphate. Elle catalyse aussi le clivage du fructose-1,6 diphosphate, important intermédiaire de la glycolyse et de la néoglucogenèse.
 - La triose kinase phosphoryle le D-glycéraldéhyde en D-glyceraldehyde-3-P et permet l'utilisation de ce triose par le système glycolyse-néoglucogenèse.



- La fructose-1,6-diphosphatase, enzyme de la néoglucogenèse, interfère avec ce métabolisme. Elle catalyse le clivage du fructose-1,6-diphosphate en fructose-6-P et Pi, étape indispensable à l'entrée du fructose dans la néoglucogenèse.
 - ✓ La vitesse de métabolisation du fructose est supérieure à celle du glucose parce que le fructose 1-P contourne la phosphofructokinase 1, site de contrôle le plus important de la glycolyse.

b) Galactose :

Le métabolisme du Galactose passe par 4 étapes ;

- Phosphorylation du galactose par une **galactokinase** en galactose 1-P
- Conversion du galactose 1-P en glucose 1-P et formation de l'UDP-galactose : en présence de l'UDP-glucose et une enzyme la galactose 1-P uridyl transférase
- Conversion de l'UDP-galactose en UDP-glucose : par l'UDP galactose 4-épimérase.
- Isomérisation du glucose 1-P en glucose 6-P : par la phosphoglucomutase.

